

**Synthese und Reaktionsverhalten  
von 1-(3,5-Di-tert.-butyl-4-hydroxyphenyl)-2-propenderivaten –  
Darstellung von Wirkstoffen zur Beeinflussung der  
Arachidonsäurekaskade**



**Dissertation**

zur Erlangung des akademischen Grades  
doctor rerum naturalium (Dr. rer. nat.)

vorgelegt der

Mathematisch-Naturwissenschaftlich-Technischen Fakultät  
(mathematisch-naturwissenschaftlicher Bereich)  
der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

von Frau Christine Schmidt  
geboren am: 06.03.1970 in: Leipzig

Gutachter:

1. Prof. Dr. A. Büge
2. Prof. Dr. B. Dobner
3. Prof. Dr. M. Haake

Halle (Saale), 06.12.2000

# Inhaltsverzeichnis

<b>1. Einleitung</b>	1
<b>2. Zielstellung der Arbeit</b>	4
<b>3. Synthese der Propen- und Propenonderivate des 2,6-Di-tert.-butylphenols</b>	7
<b>3.1. Synthesekonzeption</b>	7
<b>3.2. Darstellung der 1,3-Diarylpropenone (Chalcone)</b>	7
<b>3.3. 3',5'-Di-tert.-butyl-4'-hydroxychalcone mit besonderen Eigenschaften</b>	11
3.3.1. 2-Hydroxychalcone	11
3.3.2. 2-Carboxychalcon	14
3.3.3. Umsetzung des 3-Formylchromons	14
<b>3.4. Darstellung aromatisch-aliphatischer 1-(3,5-Di-tert.-butyl-4-hydroxyphenyl)-2-propenone</b>	16
3.4.1. durch Aldolkondensation	16
3.4.2. durch Friedel-Crafts-Acylierung	16
3.4.3. durch Spaltung einer Mannich-Base	18
<b>3.5. Versuche zur Darstellung der 3-(3,5-Di-tert.-butyl-4-hydroxyphenyl)-propene – Ersatz der Keto- durch eine Methylengruppe</b>	19
3.5.1. Reduktion der Carbonylgruppe	19
3.5.2. Elektrophile Substitution am Aromaten	20
3.5.3. Kondensation des (3,5-Di-tert.-butyl-4-hydroxyphenyl)-acetaldehyds mit CH-aciden Verbindungen	20
<b>4. Untersuchungen zu Eigenschaften und Reaktionsverhalten der Chalconderivate des 2,6-Di-tert.-butylphenols</b>	23
<b>4.1. Strukturbetrachtungen</b>	23
<b>4.2. Modifikationen an der Doppelbindung</b>	25
4.2.1. Addition von Cyanwasserstoff und Methanthiol	25
4.2.2. Addition von Sauerstoff – Epoxidierung	26
4.2.3. Reaktion mit Aminen	29

<b>4.3. Synthese von Heterocyclen</b>	31
4.3.1. Pyrazoline/Pyrazole	31
4.3.2. Isoxazoline	34
4.3.3. Pyridazinon	36
4.3.4. Pyrimidine	36
4.3.5. Pyridine	39
<b>4.4. Versuche zur Darstellung von Cyclohexenonen</b>	41
<b>5. Ergebnisse der pharmakologischen Testung ausgewählter Verbindungen</b>	42
<b>5.1. Inhibition der Enzyme der Arachidonsäurekaskade</b>	42
5.1.1. Allgemeines	42
5.1.2. Chalconderivate	43
5.1.3. Hydrazone und Ketoxime	48
5.1.4. Cyclisierungsprodukte	48
<b>5.2. Cancerostatische Wirkung</b>	51
<b>6. Zusammenfassung</b>	53
<b>7. Präparativer Teil</b>	55
<b>7.1. Allgemeine Angaben</b>	55
<b>7.2. Synthese der Chalcone und abgeleiteter Verbindungen</b>	56
7.2.1. Ausgangsstoffe zur Synthese der Chalcone	56
7.2.2. Darstellung durch Aldolkondensation mit Aldehyden	58
7.2.3. Versuche zur Darstellung der 3,5-Di-tert.-butyl-4-hydroxybenzoylacryl- säure	78
7.2.4. Gewinnung des 1-(3,5-Di-tert.-butyl-4-hydroxyphenyl)-2-propenons	79
<b>7.3. Synthese von 3-(3,5-Di-tert.-butyl-4-hydroxyphenyl)-propenderivaten</b>	80
7.3.1. Reduktion der Carbonylgruppe oder elektrophile Substitution am Aromaten	80
7.3.2. Darstellung und Umsetzung des (3,5-Di-tert.-butyl-4-hydroxyphenyl)- acetaldehyds	83
<b>7.4. Synthese aliphatischer und cyclischer Verbindungen aus Chalconderivaten</b>	86
7.4.1. Additionsreaktionen an die Doppelbindung	86
7.4.2. Reaktion mit Aminen	90

7.4.3. Darstellung von Hydrazonen und Ketoximen	91
7.4.4. Darstellung von Pyrazolderivaten	94
7.4.5. Darstellung sechsgliedriger Stickstoffheterocyclen	101
7.4.6. Darstellung von Cyclohexenonen	104
<b>8. Literaturverzeichnis</b>	<b>106</b>
<b>Anhang</b>	
<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) von 1-(3,5-Di-tert.-butyl-4-hydroxyphenyl)-3-phenyl-2-propenon <b>8</b>	I
<sup>13</sup> C-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) von <b>8</b>	II
Massenspektrum von <b>8</b>	III
IR-Spektrum (KBr) von <b>8</b>	IV
<sup>1</sup> H-NMR (CD <sub>3</sub> OD) von <b>8</b> – trans-Isomer	V
<sup>1</sup> H-NMR (CD <sub>3</sub> OD) von <b>8</b> – Gemisch aus cis- und trans-Isomer	VI
UV-Spektren von 1-(3,5-Di-tert.-butyl-4-hydroxyphenyl)-3-(3,4-dihydroxyphenyl)-2-propenon <b>9b</b> und 2-(3,5-Di-tert.-butyl-4-oxo-2,5-cyclohexadien-1-yliden)-6-hydroxy-2H-chromen <b>33d</b> vor und nach Zusatz von HCl	VII
Daten der Röntgenstrukturanalyse von 5-tert.-Butyl-2-hydroxybenzoylacrylsäure <b>43</b>	VIII
<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) des Gemisches aus Zimtsäure-(3,5-di-tert.-butyl-4-hydroxyphenyl)-ester <b>53a</b> und dessen Epoxid <b>53b</b>	XIII
Daten der Röntgenstrukturanalyse von 3-Chlorbenzoesäure-[1-(3,5-di-tert.-butyl-4-hydroxyphenyl)-2-hydroxy-3-oxo-3-phenyl]-propylester <b>56</b>	XIV
<sup>1</sup> H-NMR (C <sub>6</sub> D <sub>6</sub> ) von 1-(3,5-Di-tert.-butyl-4-hydroxyphenyl)-3-phenyl-2-propenon-phenylhydrazon <b>59b</b>	XXIV
<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) von 3-(3,5-Di-tert.-butyl-4-hydroxyphenyl)-1,5-diphenyl-4,5-dihydropyrazol <b>60b</b>	XXV
NOE-Experimente (Aceton-D <sub>6</sub> ) am (E)-1-(3,5-Di-tert.-butyl-4-hydroxyphenyl)-3-phenyl-2-propenon-oxim <b>63a</b> und dessen (Z)-Isomer <b>63b</b>	XXVI
<sup>1</sup> H-NMR (Aceton-D <sub>6</sub> ) von 2-Amino-4-(3,5-di-tert.-butyl-4-hydroxyphenyl)-6-phenylpyrimidin <b>67a</b>	XXIX
<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) von 4-(3,5-Di-tert.-butyl-4-hydroxyphenyl)-3,6-dihydro-6-phenylpyrimidin-2(1H)-thion <b>66b*</b>	XXX
IR-Spektrum (PA) von <b>66b*</b>	XXXI
<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) von 3-Cyano-6-(3,5-di-tert.-butyl-4-hydroxyphenyl)-4-phenyl-2(1H)-pyridon <b>68b*</b>	XXXII
IR-Spektrum (PA) von <b>68b*</b>	XXXIII
Muster der Datenblätter zum Screening der cancerostatischen Aktivität	XXXIV

## Verwendete Abkürzungen und Symbole

AA	-	Arachidonsäure (arachidonic acid)
Abb.	-	Abbildung
ber.	-	berechnet
BHT	-	3,5-Di-tert.-butyl-4-hydroxytoluen
COX	-	Cyclooxygenase
DC	-	Dünnschichtchromatographie
DMSO	-	Dimethylsulfoxid
Fp	-	Schmelzpunkt
GC-MS	-	Gaschromatographie mit massenspektrometrischer Detektion
gef.	-	gefunden
GI	-	growth inhibition
HETE	-	Hydroxyeicosatetraensäure
HPETE	-	Hydroperoxyeicosatetraensäure
IC	-	Inhibitorkonzentration
Inhib.	-	Inhibierung
IR	-	infraroter Spektralbereich
Kap.	-	Kapitel
LC	-	letal concentration
Lit.	-	Literatur
LOX	-	Lipoxygenase
LT	-	Leukotriene
MS	-	Massenspektrometrie
n.b.	-	nicht bestimmbar
NMR	-	nuclear magnetic resonance (spectroscopy)
NOE	-	nuclear Overhauser effect
PA	-	Photoakustik
PG	-	Prostaglandine
PLA <sub>2</sub>	-	Phospholipase A <sub>2</sub>
PMNL	-	polymorphkernige neutrophile Leukozyten
RP-HPLC	-	reversed phase high performance liquid chromatography
SRS-A	-	slow reacting substance of anaphylaxis
Subl.	-	Sublimation
TX	-	Thromboxane
Zers.	-	Zersetzung

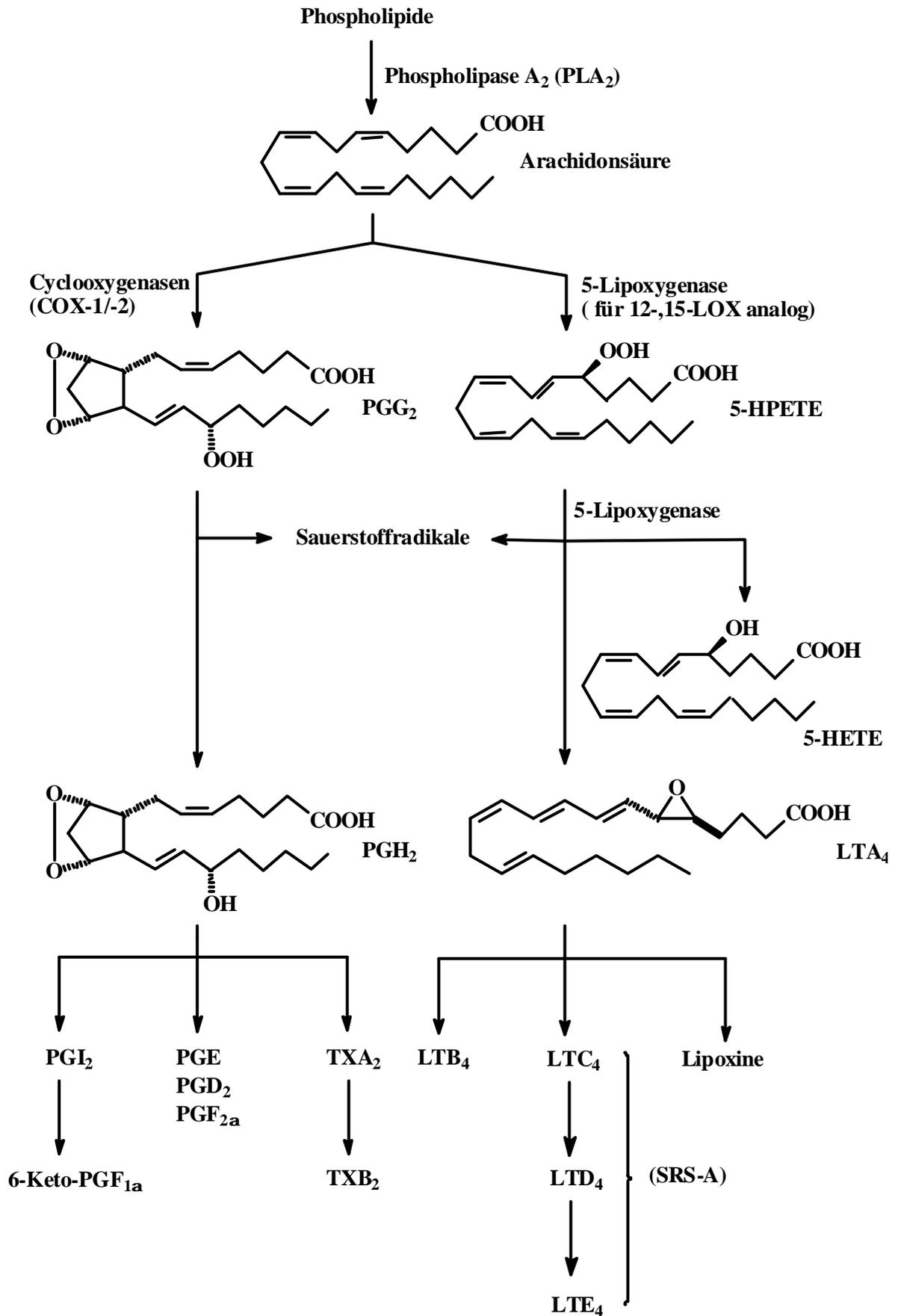
## **1. Einleitung**

Die Arachidonsäure (AA), eine vierfach ungesättigte C<sub>20</sub>-Fettsäure, und ihre Metaboliten spielen eine zentrale Rolle in der Regulation biologischer Systeme [1], insbesondere bei einer Vielzahl komplexer entzündlicher Erkrankungen. Die Erforschung ihrer Abbauwege, die Wirkungsweise und medikamentöse Beeinflussung der dabei gebildeten Mediatoren steht spätestens seit Beginn der achtziger Jahre, als SAMUELSSON und COREY [2] die Aufklärung der Slow Reacting Substance of Anaphylaxis (SRS-A) als komplexes Gemisch von Peptidoleukotrienen (s.u.) gelang, bis heute unverändert im Mittelpunkt des Interesses zahlreicher Arbeitsgruppen.

Die Metabolisierung der Arachidonsäure (Abb. 1) wird, nach ihrer Freisetzung aus Phospholipiden durch die Phospholipase A<sub>2</sub> (PLA<sub>2</sub>), durch zwei unterschiedliche Enzymsysteme katalysiert, die Cyclooxygenase (COX) und die Lipoxygenase (LOX).

Bei der COX, die die Bildung von Prostaglandinen (PG), Prostacyclin (PGI<sub>2</sub>) und Thromboxanen (TX) katalysiert, lassen sich zwei Isoformen unterscheiden, die konstitutiv exprimierte COX-1 und die 1990/91 entdeckte, durch verschiedene Gewebefaktoren (z.B. Tumornekrosefaktor  $\alpha$ , Cytokine) bei einer Entzündungsreaktion induzierte COX-2, über deren Bedeutung fortlaufend neue Erkenntnisse gewonnen werden. Gesichert scheint derzeit neben dem Einfluß auf das Entzündungsgeschehen eine Beteiligung an der Pathogenese verschiedener Krebskrankungen [3-5] und des Morbus Alzheimer [6] zu sein. Die bisher zur Verfügung stehenden Therapiemöglichkeiten beruhen zum einen auf der Hemmung der PLA<sub>2</sub>-Aktivität und der COX-2 durch Glucocorticoide bzw. zweitens auf der Inhibierung der COX mit den klassischen nichtsteroidalen Antiinflammatorika [7,8]. Beide Wege sind jedoch durch ein hohes Maß an schwerwiegenden Nebenwirkungen (u.a. Analgetikaasthma, gastrointestinale Ulcerationen, Nierenschädigungen) in ihrer Verwendbarkeit begrenzt. Durch die Entwicklung selektiver COX-2-Hemmer (z.B. Meloxicam, Celecoxib oder die im Rahmen dieser Arbeit besonders interessanten 2,6-Di-tert.-butylphenolderivate PD138387 und PD167065 [9]) sollen diese Einschränkungen aufgehoben oder zumindest reduziert werden [10]. Andererseits zeigen neuere Arbeiten [6, 11-14] auch das konstitutive Vorkommen der COX-2 im Gehirn, den Sexualorganen, der Niere, im Magen und im Rückenmark, so daß von vielfältigen physiologischen Funktionen der COX-2 ausgegangen werden kann und sich der generelle Nutzen der entsprechenden Inhibitoren erst erweisen muß. Eine duale Hemmung von COX und LOX sollte dazu eine zumindest gleichwertige Alternative darstellen [15].

Abb. 1:



Die Lipoxygenasen, die zweite Gruppe arachidonsäureabbauender Enzyme, sind Dioxygenasen mit einem Nicht-Häm-Eisenatom im katalytischen Zentrum. Beim Menschen sind drei Isoformen von Wichtigkeit, die anhand des Angriffspunktes an der Arachidonsäure und ihrer physiologischen Eigenschaften unterschieden werden:

Die 12-LOX spielt nach neuesten Erkenntnissen nicht nur bei der Psoriasis eine bedeutende Rolle, sondern auch bei der Metastasierung von Tumoren und verschiedenen Stoffwechselerkrankungen [16-19]. Für die 15-LOX wird die Beteiligung an der Entstehung atherosklerotischer Plaques schon seit längerem erforscht [20-22]. Ebenfalls in der Diskussion befinden sich die antiinflammatorische Wirkung der Metabolite und ein Einfluß bei Krebserkrankungen [23, 24].

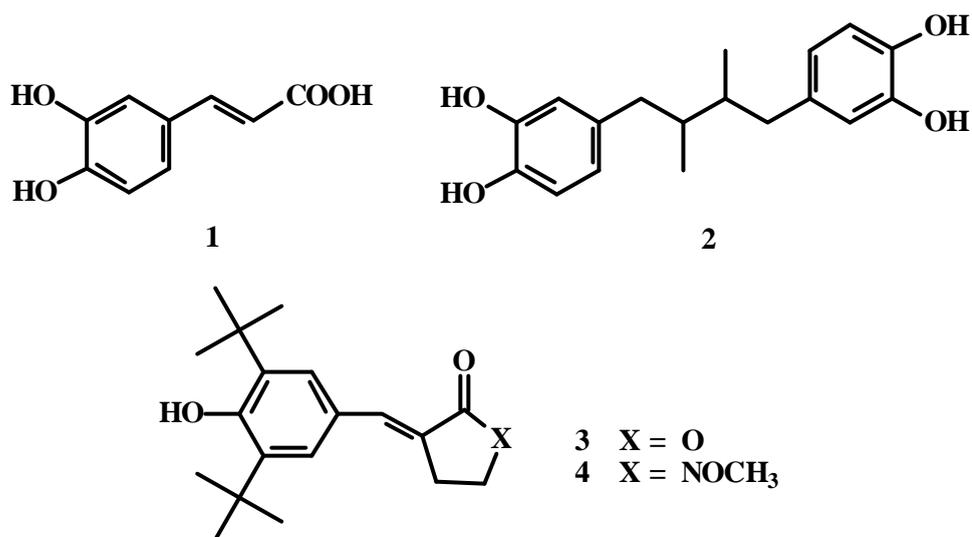
Die Synthese der pathophysiologisch bedeutsamsten Leukotriene (LT) erfolgt durch die 5-LOX unter Ausbildung eines resonanzstabilisierten Radikals durch Wasserstoffabstraktion und die nachfolgende Anlagerung von molekularem Sauerstoff an das 1,4-cis,cis-Pentadiensystem der AA. Die entstehende 5-Hydroperoxyeicosatetraensäure (5-HPETE) wird anschließend zur korrespondierenden 5-HETE umgesetzt bzw. durch das gleiche Enzym zum Epoxid  $LTA_4$  dehydriert. In weiteren Reaktionsschritten findet die Bildung des  $LTB_4$  und, durch Konjugation mit Glutathion, der Peptidoleukotriene  $LTC_4$ ,  $LTD_4$  und  $LTE_4$  statt. Über die Wirkungen dieser Mediatoren, insbesondere beim Asthma bronchiale und weiteren mit Entzündungsvorgängen verbundenen Erkrankungen (Rheuma, Colitis ulcerosa, Morbus Crohn, Psoriasis), existieren zahlreiche Untersuchungen [25-28]. Die Erkennung der großen Bedeutung der Leukotriene führte zur Entwicklung eines breiten Spektrums von Substanzen, die in den Leukotriensignalweg eingreifen, deren Aufzählung den Rahmen dieser Arbeit aber bei weitem sprengen würde. Daher soll an dieser Stelle auf entsprechende Übersichtsarbeiten [29-32] verwiesen und nur auf die für das Verständnis dieser Arbeit wesentlichen 5-LOX-Inhibitoren vom Redox-Typ näher eingegangen werden.

Die Wirksamkeit dieser Verbindungen beruht auf zwei unterschiedlichen Mechanismen:

1. der direkten Inhibition der LOX durch die Reduktion der aktiven Form der Eisens ( $Fe^{3+}$ ) zur inaktiven ( $Fe^{2+}$ ) bzw. eine Komplexbildung des Eisenatoms – Beispiele hierfür sind die Hydroxamsäurederivate und die große Gruppe der N-Hydroxyharnstoffe, zu der auch das bereits zugelassene Zileuton (Leutrol<sup>®</sup>) gehört – sowie
2. der Eigenschaft, als Antioxidantien und Radikalfänger zu wirken.

Zu letzter Gruppe gehören neben den sehr gut untersuchten Arylhydrazonen und Amidrazonen auch die Klasse der Phenole und Brenzkatechine, deren erste Vertreter, die Naturstoffe Kaffeesäure (**1**) und Nordihydroguaiarsäure (**2**), heute zu den Standardsubstanzen in pharma-

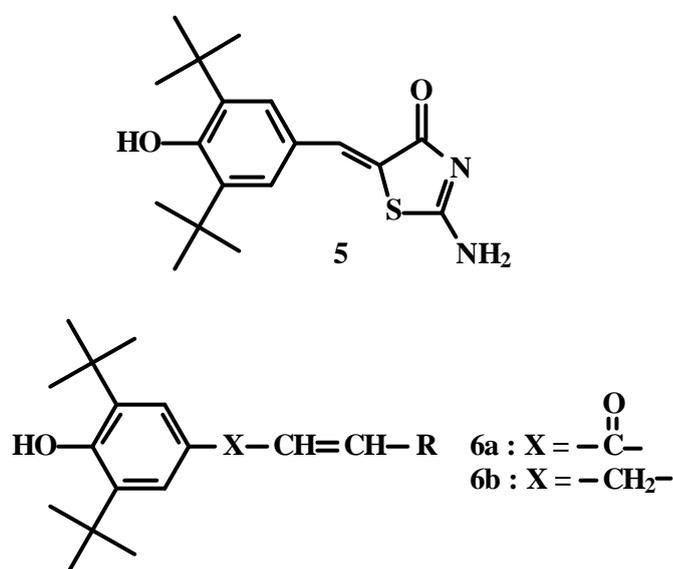
kologischen Studien zählen. Die Weiterentwicklung dieser Verbindungen führte schließlich zu den 3,5-Di-tert.-butyl-4-hydroxyphenylderivaten KME-4 (**3**) und E-5110 (**4**), die in den achtziger Jahre erstmals publiziert wurden [33,34] und bis heute von unvermindert großem Interesse sind, wie die hohe Zahl an Patenten und Veröffentlichungen zeigt (s. Kap. 2). Diese Tatsache begründete auch die Bearbeitung dieser Stoffklasse am Institut für Pharmazeutische Chemie der Martin-Luther-Universität Halle, welche mit den Arbeiten von MÖLLER [35] und RICHLICH [36] begonnen wurde und mit der vorliegenden Schrift ihre Fortsetzung finden soll.



## 2. Zielstellung der Arbeit

Abkömmlinge des seit langem in der chemischen Industrie verwendeten und auf Grund seiner niedrigen Toxizität auch häufig zur Konservierung von Lebens- und Arzneimitteln (z. B. in Vitamin A- und Carotinpräparaten) eingesetzten Antioxidans 3,5-Di-tert.-butyl-4-hydroxytoluen (BHT/Ionol) gewannen international innerhalb der letzten 20 Jahren auch in der Wirkstoffforschung zunehmend an Bedeutung. Das Spektrum der beschriebenen pharmakologischen Wirkungen reicht dabei von den sehr intensiv untersuchten lipidsenkenden/antiatherosklerotischen [37-43] über cardioprotektive und calciumantagonistische Effekte [44-46] bis hin zu antiviralen [47, 48] und antineoplastischen Arzneimitteln [49-52]. Ebenfalls publiziert wurden Substanzen zur Therapie cerebrovaskulärer Erkrankungen [53-55], Multipler Sklerose [56] und Diabetes [57, 58]. Bei der weitaus größten Anzahl der synthetisierten Verbindungen steht jedoch die positive Beeinflussung von Entzündungsprozessen im Mittelpunkt, hauptsächlich durch duale Hemmung der Schlüsselenzyme der Arachidonsäurekaskade [59-74]. Am weitesten in der Entwicklung ist das Darbufelon **5** (CI-1004), das zu den vier in der klini-

schen Erprobung befindlichen Dualhemmern gehört und dort inzwischen die Phase II erreichte [75]. Die meisten dieser Stoffe gehören wie auch **5** zur Gruppe der 3,5-Di-tert.-butyl-4-hydroxybenzylidene, aber auch Phenone, Hydrazone, Ether, Sulfide und Amine können unterschieden werden. Allen gemeinsam ist ein  $\pi$ - oder  $n$ -Elektronenpaar in Nachbarstellung ( $\alpha$ - $\beta$ -Position) zum aromatischen System. Im Gegensatz dazu existieren über die Verbindungsklasse der 1-(3,5-Di-tert.-butyl-4-hydroxyphenyl)-2-propenone **6a** bzw. deren reduzierte Form **6b** mit  $\beta$ - $\gamma$ -ständiger Doppelbindung zum Phenylkern kaum Daten in der Literatur. Lediglich LAZER et al. [76] berichtete 1989 über drei Substanzen dieses Typs mit COX/LOX-hemmenden Eigenschaften.



Der Vorteil dieser Leitstruktur liegt in der Kombination unterschiedlicher Wirkungsmechanismen. Nach RUIZ et al. [77] verhindern Phenole die Abstraktion eines Wasserstoffs durch das natürliche Substrat Arachidonsäure und neutralisieren intermediär entstehende Radikale durch das aus dem Phenoxyradikal entstehende Ketonradikal (Abb. 2), welches durch die voluminösen tert.-Butylgruppen in ortho-Position sehr gut abgeschirmt wird. Die Ketogruppe des Propenons führt zu einer zusätzlichen Stabilisierung über die Erweiterung des mesomeriefähigen Systems. Diese Hypothese wird durch die nachgewiesene antiinflammatorische Aktivität insbesondere der Hydroxy- aber auch abweichend substituierter Chalcone\* untermauert. Neben den antioxidativen Eigenschaften und verschiedenen anderen Wirkungsmechanismen kommt dafür auch eine direkte Hemmung von COX/LOX als Ursache in Betracht [78-80]. Außerdem sollte (nach Reduktion der Carbonyl- zur Methylengruppe) durch die Doppelbin-

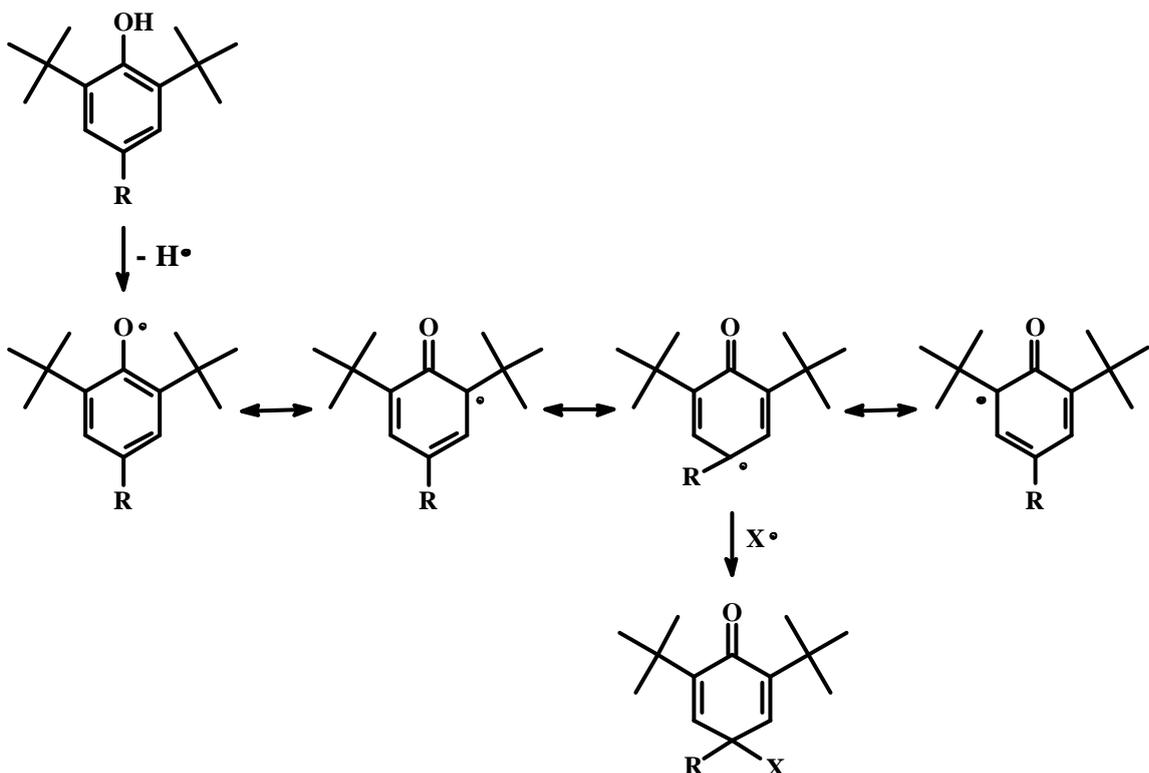
\* Als Chalcone werden 1,3-Diaryl-2-propen-1-one bezeichnet.

dung in  $\beta$ - $\gamma$ -Stellung zum Phenylkern in Analogie zur Arachidonsäure die Bildung eines stabilen Radikals in Quasisiballylstellung möglich sein. Zusammenfassend kann also sowohl von einer kompetitiven Enzymhemmung (Substratanalogie) als auch einer unspezifischen Wirkung als Radikalfänger/Antioxidans ausgegangen werden.

Die systematische Darstellung und Untersuchung der Eigenschaften möglichst vieler Vertreter dieser neuen potentiellen Wirkstoffklasse war daher das Hauptziel der vorliegenden Arbeit. Bedingt durch die besondere Kombination eines durch sehr große Substituenten abgeschirmten Phenols mit einer  $\alpha$ - $\beta$ -ungesättigten Carbonylverbindung stellte diese Aufgaben auch in chemischer Hinsicht eine Herausforderung dar. Die Aufklärung des häufig ungewöhnlichen Reaktionsverhaltens dieser als phenyloge Carbonsäure aufzufassenden Struktur führten zu zahlreichen Produkten, die ebenfalls für die Testung bereitgestellt werden konnten.

Ein zusätzlicher Aspekt dieser Arbeit bestand in der Überprüfung der cancerostatischen Wirksamkeit der Substanzen. Angeregt wurde dies durch umfangreiche Literaturrecherchen, welche einerseits zahlreiche Veröffentlichungen zum Einfluß der Metaboliten des Arachidonsäurestoffwechsels auf das Krebswachstum offenbarten [81-85] und andererseits die antimittotische und antineoplastische Wirksamkeit von Chalconderivaten [51, 52, 86-94] aufzeigten, so daß es lohnend erschien, eine Auswahl der von uns hergestellten Stoffe in dieser Richtung zu überprüfen.

**Abb. 2:**



### **3. Synthese der Propen- und Propenonderivate des 2,6-Di-tert.-butylphenols**

#### **3.1. Synthesekonzeption**

Als Zugang zu den oben beschriebenen Zielstrukturen sind unterschiedliche Reaktionswege denkbar:

1. eine sauer oder basisch katalysierte Aldolkondensation des 3',5'-Di-tert.-butyl-4'-hydroxyacetophenons als CH-acider Komponente mit einem Aldehyd zur entsprechenden  $\alpha$ - $\beta$ -ungesättigten Carbonylverbindung
2. die zu Punkt 1 umgekehrte Möglichkeit der Verwendung des (3,5-Di-tert.-butyl-4-hydroxyphenyl)-acetaldehyds als Carbonylkomponekte und dessen Kondensation mit einer CH-aciden Verbindung oder
3. eine elektrophile Substitution des 2,6-Di-tert.-butylphenols durch entsprechende Allylhalogenide (Friedel-Crafts-Alkylierung) oder -alkohole bzw. eine Friedel-Crafts-Acylierung.

Die im Verlauf der Arbeit ermittelten Vor- und Nachteile jeder Variante hinsichtlich ihrer Verwendbarkeit und des erhaltbaren Spektrums an Produkten sollen in den entsprechenden Kapiteln näher erläutert werden.

#### **3.2. Darstellung der 1,3-Diarylpropenone (Chalcone)**

Das am häufigsten genutzte Herstellungsverfahren für diese Verbindungsklasse basiert auf einer einfachen Aldolkondensation (Claisen-Schmidt-Reaktion). Als CH-acide Komponente fungierte dabei das 3',5'-Di-tert.-butyl-4'-hydroxyacetophenon **7a**, dessen Darstellung nach MATSUURA et al. [95] durch eine modifizierte Friedel-Crafts-Reaktion mit Trifluoressigsäureanhydrid in Eisessig gelang (Abb. 3). Nach der Bildung eines unsymmetrischen gemischten Anhydrides erfolgt dessen Zerfall in Trifluoracetat-Ion und das Acylium-Ion ( $R-CO^+$ ) als acylierendem Agens [96]. Die Vorteile dieser Reaktionsführung liegen in den milden Reaktionsbedingungen und der leichten Durchführbarkeit, die Darstellung des Säurechlorides entfällt, die Ausbeuten sind generell gut und reproduzierbar [97]. Auf gleiche Weise gewannen wir das für die Darstellung verzweigter Chalcone notwendige 1-(3,5-Di-tert.-butyl-4-hydroxyphenyl)-propan-1-on **7b** und das 1-(3,5-Di-tert.-butyl-4-hydroxyphenyl)-2-phenylethanon **7c**, letzteres unter Zusatz von wasserfreiem Acetonitril als Lösungsmittel und Phosphorsäure als Katalysator [97].

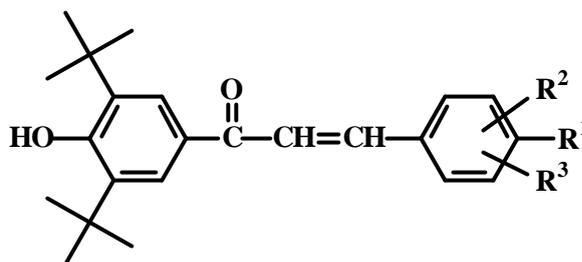


Grund der schlechten Ausbeuten und Testergebnisse nicht sinnvoll. Von den insgesamt 40 Verbindungen erwiesen sich 34 als literaturunbekannt und wurden erstmals charakterisiert.

Für Vergleichszwecke wurden außerdem die zu **8** bzw. **9a** „invers“ substituierten Chalcone produziert, das 3,5-Di-tert.-butyl-4-hydroxychalcon **32a** und das 3,5-Di-tert.-butyl-4,4'-dihydroxychalcon **32b**.

Eine Übertragung dieser erfolgversprechenden Synthesestrategie auf aliphatische Aldehyde scheiterte mit wenigen Ausnahmen, die im Kap. 3.4. erläutert werden.

**Tabelle 1:**



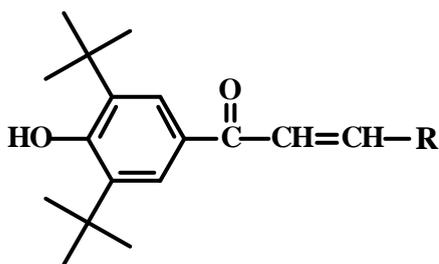
Verbindung	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	Methode
<b>8</b>	H	H	H	a), b)
<b>9a</b>	OH	H	H	a)
<b>9b</b>	OH	3-OH	H	a)
<b>10</b>	OH	3-tert.-Butyl-	5-tert.-Butyl-	a)*
<b>11</b>	OH	3-OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	a)
<b>12a</b>	OCH <sub>3</sub>	3-OCH <sub>3</sub>	H	a)
<b>12b</b>	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	a)
<b>12c</b>	O(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	b)
<b>12d</b>	O(CH <sub>2</sub> ) <sub>11</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	b)
<b>13a</b>	OCH <sub>2</sub> COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	a)
<b>13b</b>	OCH <sub>2</sub> COOH	H	H	Esterspaltung von <b>13a</b>
<b>14</b>	OCH <sub>2</sub> Ph	H	H	b)
<b>15</b>	2-Chinolyl-methoxy	H	H	a)
<b>16a</b>	COOH	H	H	Esterspaltung von <b>16b</b>

<b>16b</b>	COOCH <sub>3</sub>	H	H	a)*
<b>16c</b>	COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	a)**
<b>16d</b>	COOC <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	H	H	Umesterung von <b>16b</b>
<b>17</b>	CF <sub>3</sub>	H	H	a)
<b>18</b>	CN	H	H	mit Natrium- ethylat in EtOH
<b>19</b>	CH=CHPh	H	H	a)
<b>20</b>	F	H	H	b)
<b>21a</b>	Cl	H	H	b)
<b>21b</b>	H	3-Cl	H	b)
<b>21c</b>	H	2-Cl	H	b)
<b>21d</b>	H	2-Cl	6-Cl	b)
<b>22</b>	NO <sub>2</sub>	H	H	a)
<b>23a</b>	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	b)
<b>23b</b>	N(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	b)

\* Methanol als Lösungsmittel

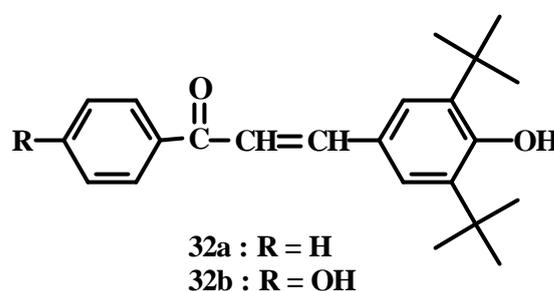
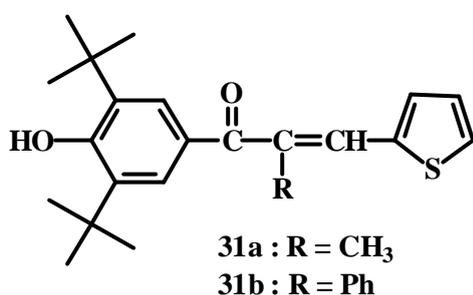
\*\* mit 4-Carboxybenzaldehyd in Ethanol

**Tabelle 2:**



Verbindung	R = Hetaryl-	Methode
<b>24a</b>	2-Thienyl	a)
<b>24b</b>	3-Thienyl	a)
<b>25</b>	2-Furyl	b)
<b>26</b>	Pyrazol-3-yl	b)

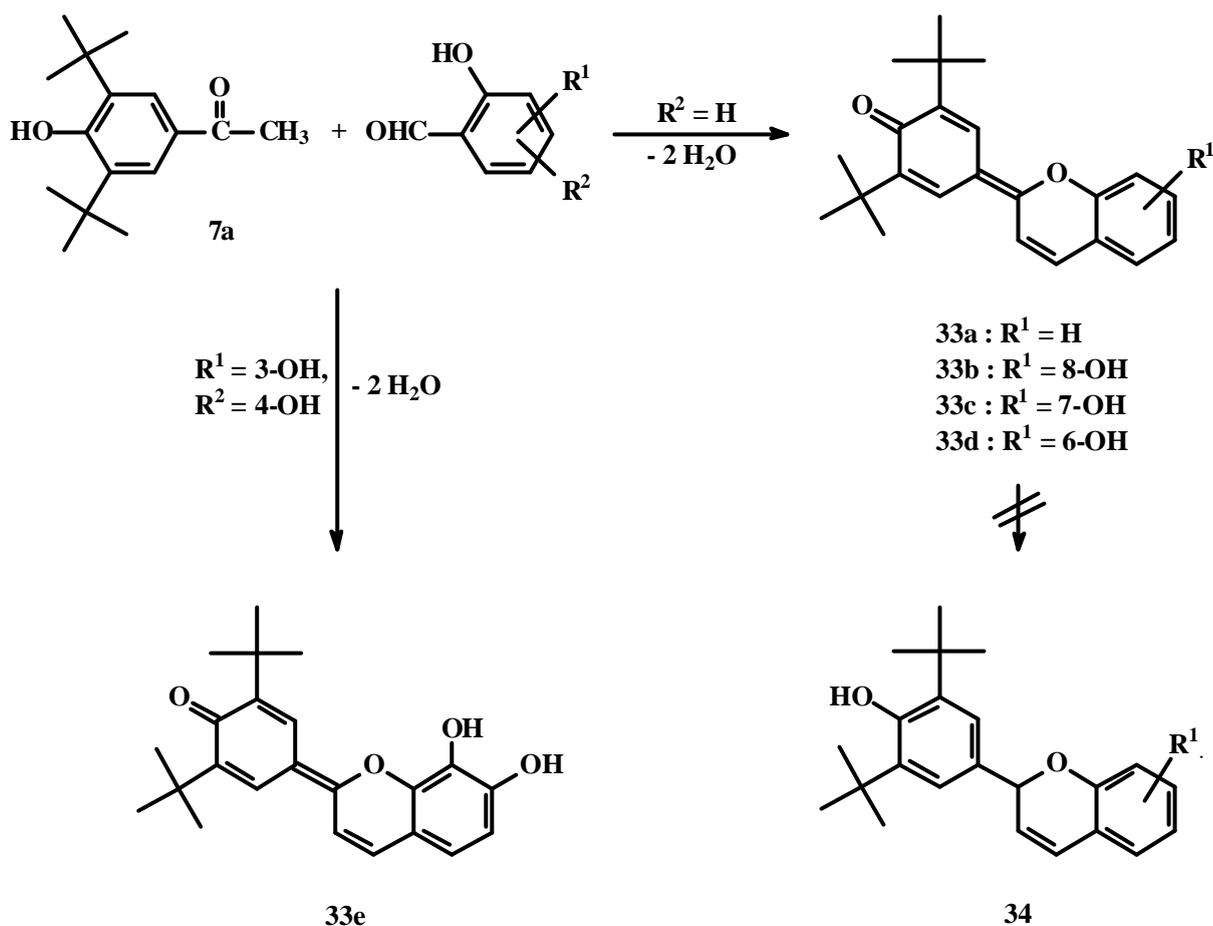
<b>27a</b>	2-Pyridyl	b)
<b>27b</b>	3-Pyridyl	b)
<b>27c</b>	4-Pyridyl	b)
<b>28</b>	5-[2,3-Dihydrobenzo(b)-furyl]	b)
<b>29</b>	3,4-Methylenedioxyphenyl	b)
<b>30</b>	Ferrocenyl	a)



### 3.3. 3',5'-Di-tert.-butyl-4'-hydroxychalcone mit besonderen Eigenschaften

#### 3.3.1. 2-Hydroxychalcone

Bei der Umsetzung der 2-Hydroxybenzaldehyde (Methode a)) zeigten sich vom obigen Schema abweichende Eigenschaften (Abb. 5). Im Falle der 2,3-, 2,4- und 2,5-Dihydroxybenzaldehyde konnten Produkte isoliert werden, die bereits durch ihre intensiv rot-violett gefärbten Lösungen und die braun- bzw. grün-goldenen Kristalle aus dem Rahmen fielen. Die Massenspektren zeigten einen Molpeak bei  $[M^+]-18$ , was auf die intramolekulare Abspaltung eines weiteren Wassermoleküls hinwies. Die sich anschließenden elementaranalytischen und  $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopischen Untersuchungen bestätigten das Vorliegen der substituierten 2H-Chromenderivate **33b-d**. Ein solches Verhalten 2-hydroxysubstituierter Chalcone wurde bereits zu Anfang des 20. Jahrhunderts beschrieben [100], für Derivate des 2,6-Di-tert.-butylphenols konnten einzig zwei russische Arbeiten [101, 102] ermittelt werden, welche die Umsetzung des 2-Hydroxybenzaldehydes zum 2-(3,5-Di-tert.-butyl-4-oxo-2,5-cyclohexadien-1-yliden)-2H-chromen **33a** belegten, das von uns als Vergleichssubstanz ebenfalls dargestellt wurde. Keine Ausnahme innerhalb dieser Reihe bildete auch der 2,3,4-Trihydroxybenzaldehyd, der Verbindung **33e** ergab.

**Abb. 5:**

Strukturbedingt ist bei **33c** und **33e** die Fähigkeit zur Ausbildung von Tautomeren gegeben. Die Absicherung des Vorliegens in der jeweils gezeigten Form ermöglichte der Vergleich der Protonen-NMR-Spektren hinsichtlich Signallage und Kopplungsmuster. Beide stimmten darin sehr gut mit **33b** und **33d** überein, das heißt, als besondere Kennzeichen gegenüber dem für die Chalone typischen Spektrum fielen eine Hochfeldverschiebung des ursprünglichen Singulets der zwei Aromatenprotonen des 2,6-Di-tert.-butylphenols und dessen Aufspaltung in zwei Dubletts ins Auge.

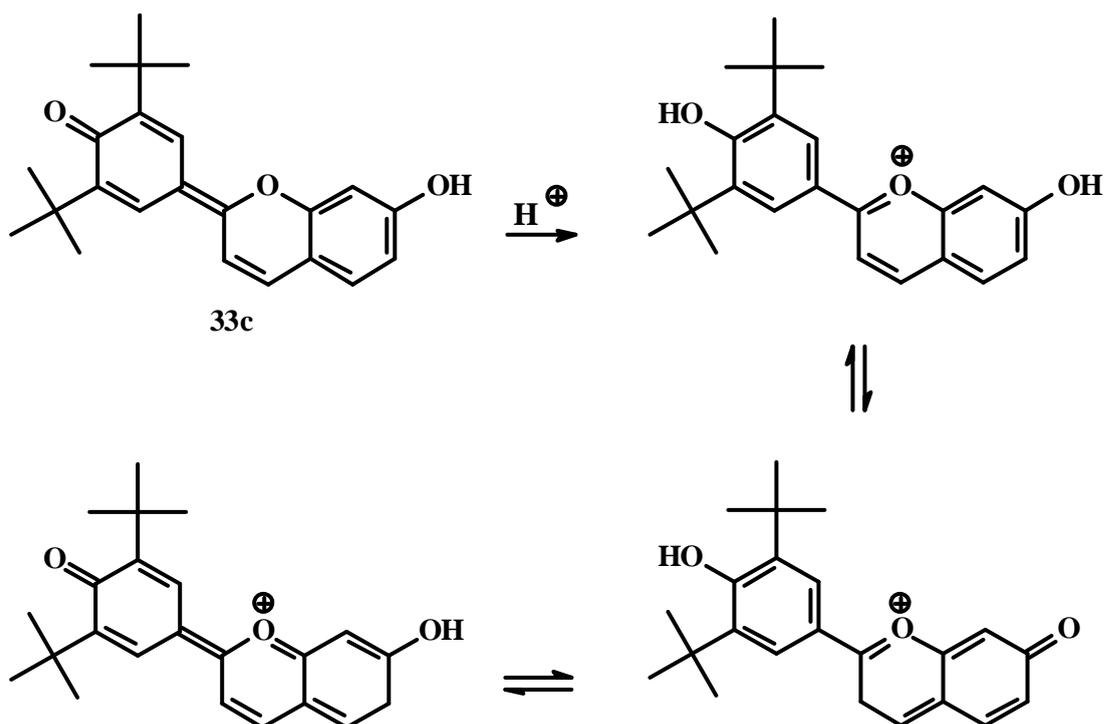
Eine Abgrenzung zu diesen war bei allen Verbindungen dieser Art auch über die Bestimmung der UV-Maxima möglich. Das als Vergleich ausgewählte Chalcon **9b** zeigte drei Maxima bei 226, 292 und 364 nm, eine Übersicht über die der Chromene gibt Tabelle 3. Obendrein verfärbten sich die methanolischen Lösungen derselben beim Versetzen mit 1 N Salzsäure von purpurrot nach gelb-orange durch die Bildung eines Flavylium-Kations. Die UV-spektroskopischen Untersuchungen bestätigten den optischen Befund der Halochromie durch die hypsochrome Verschiebung der Absorptionsmaxima (ebenfalls in Tabelle 3).

**Tabelle 3:** UV-Absorptionsmaxima der Chromene **33** bei einer Konzentration von 10  $\mu\text{mol/l}$ 

Verbindung	Lösung in MeOH	Lösung in MeOH + 3 % 1 N HCl
<b>33a</b>	482/516	458
<b>33b</b>	484/520	454
<b>33c</b>	492/523	476
<b>33d</b>	496/532	480
<b>33e</b>	494/528	486

Als besonders auffällig bei diesen Versuchen erwies sich Verbindung **33c**, deren angesäuerte Lösung zusätzlich gelb-grün fluoreszierte. Stärke und Farbe der Fluoreszenz waren je nach Art der Säure und des Lösungsmittels unterschiedlich. Ursache dafür ist die Ausbildung eines Systems konjugierter Doppelbindungen im rigiden Ringsystem (Abb. 6), die bei diesem Molekül möglich ist.

Versuche zur Reduktion der chinoiden Strukturen zum 2-(3,5-Di-tert.-butyl-4-hydroxyphenyl)-2H-chromen **34** erwiesen sich als ebenso erfolglos wie die Kondensation der 3,5-Dihydroxy-, 2,4,5-Trihydroxy- und 2,4,6-Trihydroxybenzaldehyde zu Chalconen bzw. Chromenen.

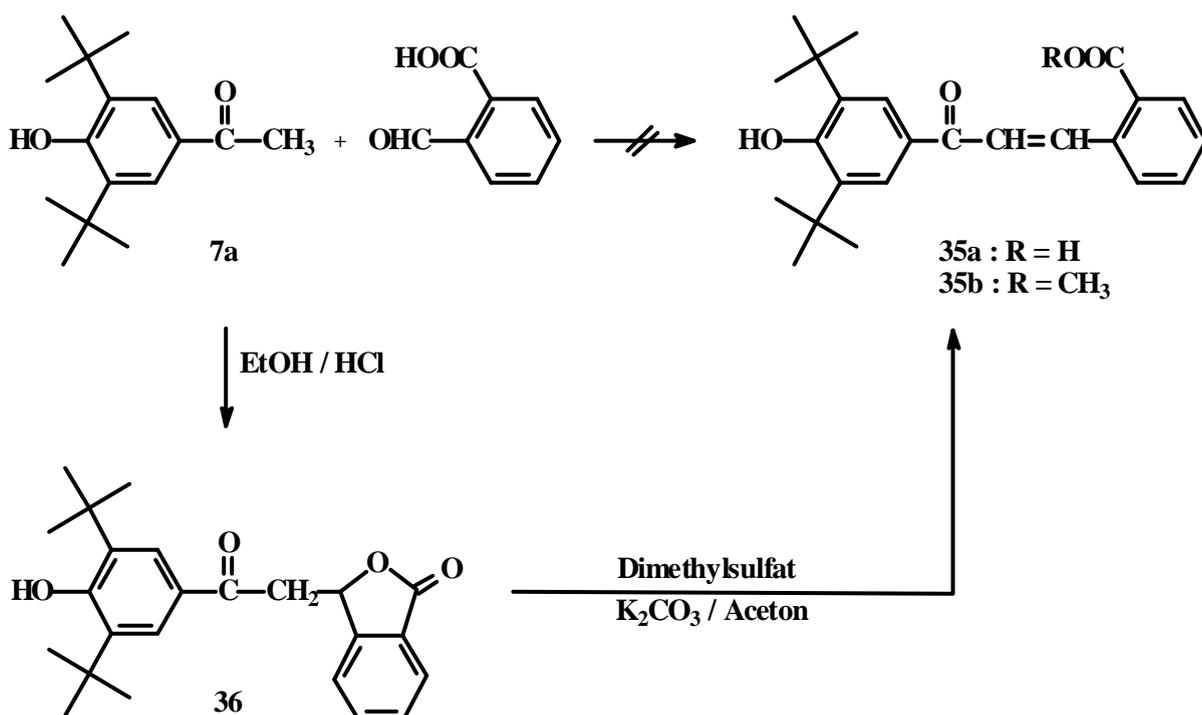
**Abb. 6:**

### 3.3.2. 2-Carboxychalcon

Statt des bei der Umsetzung der 2-Formylbenzoesäure erwarteten 2-Carboxychalcons **35a** isolierten wir das Lakton **36** (Abb. 7). Ein analoger Reaktionsverlauf wurde unter anderem 1970 von WURM und LOTH [103] für die Umsetzung des 2-Hydroxyacetophenons mit 2-Formylbenzoesäure publiziert. Da Chalcon und Lakton hinsichtlich ihrer Summenformel und damit auch der Molmasse identisch sind, erfolgte die Strukturaufklärung über die  $^1\text{H-NMR}$ -Spektren im Vergleich mit Literaturdaten [104].

Durch Erhitzen unter alkalischen Bedingungen (Ethanol/Piperidin) konnte die Bildung des Propenons zwar dünnenschichtchromatographisch nachgewiesen werden, eine Isolierung als Chalcon-2-carbonsäuremethylesters **35b** gelang jedoch erst nach der in [103] beschriebenen Methode durch Rühren mit Dimethylsulfat und Kaliumcarbonat in Aceton.

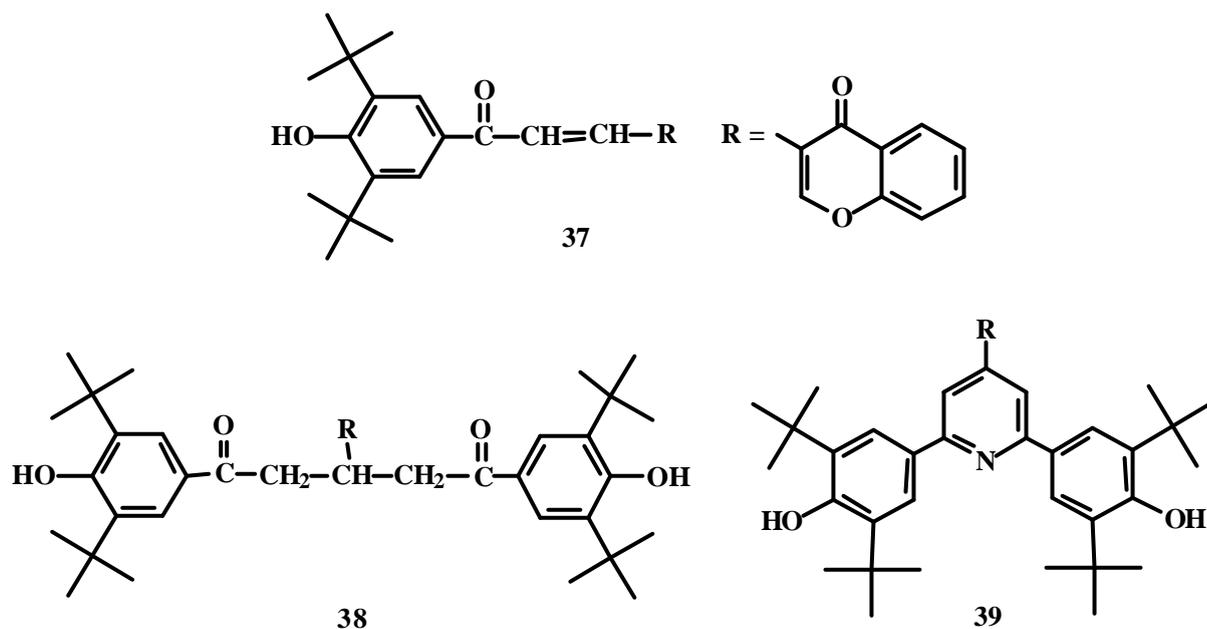
**Abb. 7:**



### 3.3.3. Umsetzung des 3-Formylchromons

Die Synthese des 1-(3,5-Di-tert.-butyl-4-hydroxyphenyl)-3-(4-oxo-4H-1-benzopyran-3-yl)-2-propenons **37** aus 3-Formylchromon erschien, bedingt durch die besondere Reaktionsfähigkeit dieser Substanz, sowohl aus pharmazeutischer als auch aus chemischer Sicht lohnend.

Die Aldolkondensation in HCl-gesättigtem Ethanol führte zu einem Produkt mit weit höherer Molmasse als der des Propenons. Durch Michael-Addition eines weiteren Moleküls 3',5'-Di-tert.-butyl-4'-hydroxyacetophenon an die sonst nur sehr schwer angreifbare Doppelbindung des Chalcon (s. Kap. 4) entstand das 1,5-Diketon **38**. Ursache dafür war offensichtlich der zusätzliche -I-Effekt des Chromons und der sich daraus ergebende größere Elektronenmangel am  $\beta$ -C-Atom des Chalcon. Die Struktur konnte in diesem Fall außer durch die übliche Analytik auch über eine Derivatisierung bewiesen werden. Durch Erhitzen von **38** mit Hydroxylamin wurde das 2,6-Bis-(3,5-di-tert.-butyl-4-hydroxyphenyl)-pyridinderivat **39** gewonnen. Da unter verschiedenen alkalischen Bedingungen kein brauchbares Ergebnis erhalten wurde, führte die Suche nach Alternativen zu einer Vorschrift von GRANT et al. [105], welche sich problemlos auf unsere Aufgabenstellung übertragen ließ und das gewünschte Produkt **37** durch Kochen in Toluol unter Zusatz von etwas p-Toluolsulfonsäure als Katalysator in guter Ausbeute lieferte.

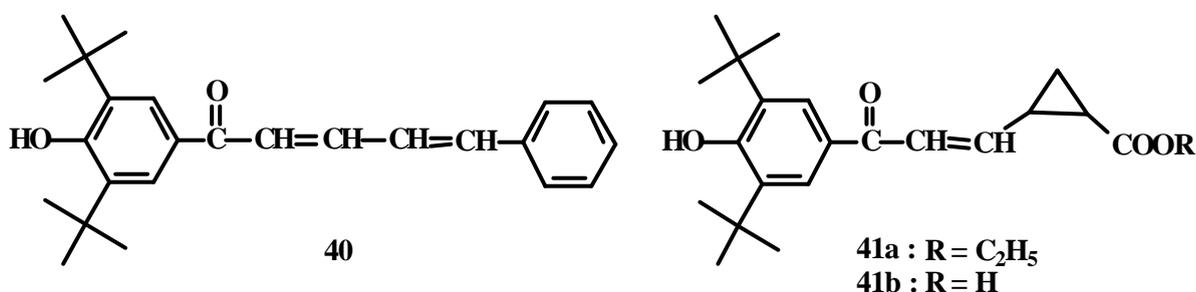


Die Experimente zur Darstellung kondensierter Heterocyclen aus **37**, wie sie durch die Umsetzung von primären Aminen möglich sein sollte, erbrachten sehr stark gefärbte Produkte, deren Aufklärung bis heute trotz umfangreicher Bemühungen leider nicht von Erfolg gekrönt war.

### 3.4. Darstellung aromatisch-aliphatischer 1-(3,5-Di-tert.-butyl-4-hydroxyphenyl)-2-propenone

#### 3.4.1. durch Aldolkondensation

Das Verfahren der einfachen Aldolkondensation konnte leider nicht auf aliphatische Aldehyde übertragen werden, da deren Carbonylaktivität offensichtlich nicht ausreichte, zumal auch die CH-Acidität des 3',5'-Di-tert.-butyl-4'-hydroxyacetophenons als vergleichsweise gering anzusehen ist. Ausgenommen hiervon waren der Zimtaldehyd und der 2-Formylcyclopropan-carbonsäureethylester. Ersterer reagierte als vinyloger Benzaldehyd sowohl im sauren als auch basischen Reaktionsmedium zum 2,4-Pentadienon **40**, im Fall des Cyclopropan-carbonsäureethylesters fand die alkalische Variante (Kalium-tert.-butylat in tert.-Butanol) Anwendung, bei der allerdings auch bei verlängerter Reaktionszeit nur eine sehr unbefriedigende Umsetzung konstatiert werden konnte. Das nach der Aufarbeitung erhaltene Öl, ein Gemisch aus Edukten und Produkten, wurde säulenchromatographisch gereinigt. Da der Ester **41a** erneut ölig anfiel, erfolgte sofort die Überführung in die freie Carbonsäure **41b** durch kurzes Erhitzen mit Natronlauge in Ethanol.

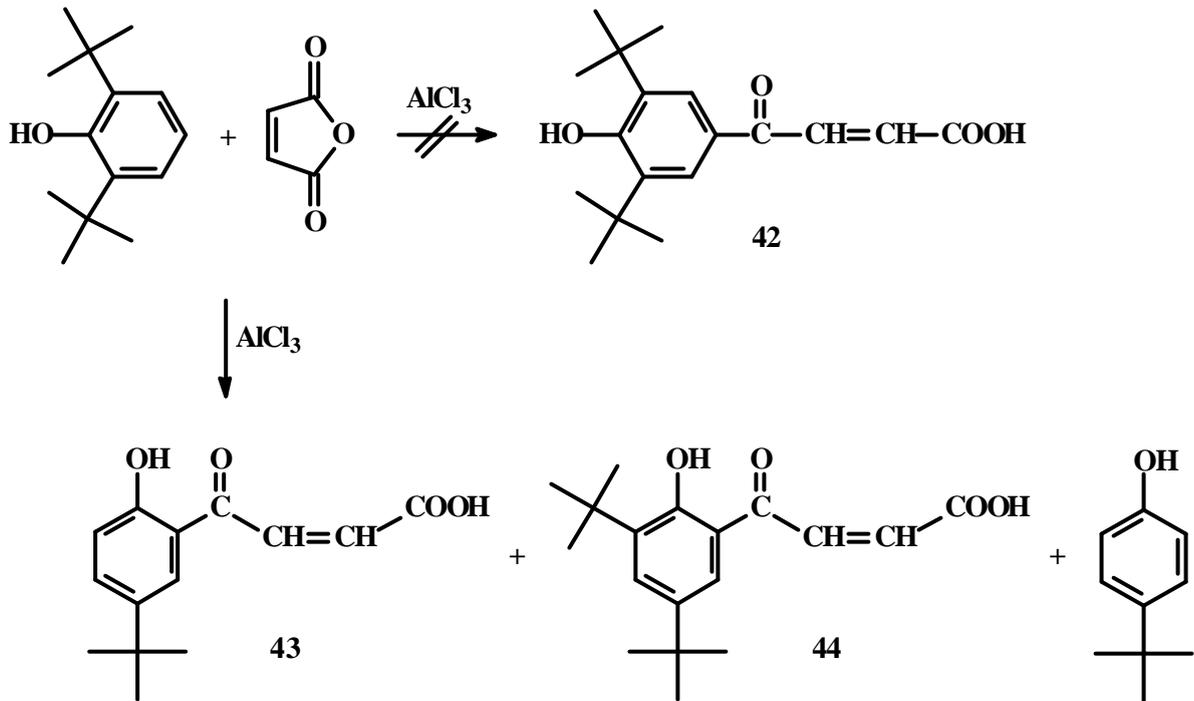


#### 3.4.2. durch Friedel-Crafts-Acylierung

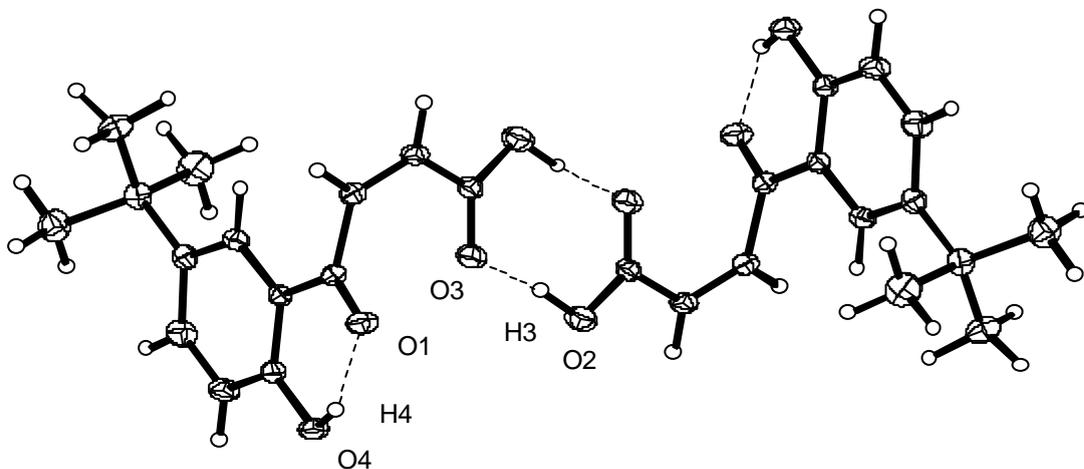
Als gängige Synthesemethode für aromatisch-aliphatische Ketone sollte diese auch zur Gewinnung von 1-(3,5-Di-tert.-butyl-4-hydroxyphenyl)-2-propenonen verwendbar sein, eine Vermutung, die durch verschiedene Patentvorschriften [u.a. 106, 107] und die erfolgreiche Darstellung der Substanzen **7a-c** (Kap. 3.2.) gestützt wurde. Insbesondere die 3,5-Di-tert.-butyl-4-hydroxybenzoylacrylsäure **42** war dabei im Hinblick auf die spätere Aufstellung von Struktur-Wirkungsbeziehungen von Interesse. Entgegen den Erwartungen führten weder der Weg über das gemischte Anhydrid aus Maleinsäure und Trifluoressigsäure noch die klassische Variante unter Verwendung von Maleinsäureanhydrid und Aluminiumchlorid zum Ziel-

produkt. Bei letztgenannter Reaktionsführung (Abb. 8) bildeten sich drei unbekannte Produkte in wechselnden Anteilen, abhängig vom Lösungsmittel und der Reaktionszeit. Die systematische Strukturaufklärung ergab das Vorliegen von 4-tert.-Butylphenol, der *cis*-5-tert.-Butyl-2-hydroxybenzoylacrylsäure **43** und der *cis*-3,5-Di-tert.-butyl-2-hydroxybenzoylacrylsäure **44**.

**Abb. 8:**



Während beim 4-tert.-Butylphenol und der Verbindung **44** bereits die NMR-Spektren eine eindeutige Zuordnung ermöglichen, erfolgte die Bestätigung von **43** mit Hilfe einer Röntgenstrukturanalyse.



Die Abspaltung der tert.-Butylgruppen unter dem Einfluß von Aluminiumchlorid wurde bereits mehrfach in der Literatur beschrieben und dort gezielt als Synthesehilfsmittel eingesetzt [108-110]. Die Verbindungen **43** und **44** sind bisher nicht bekannt.

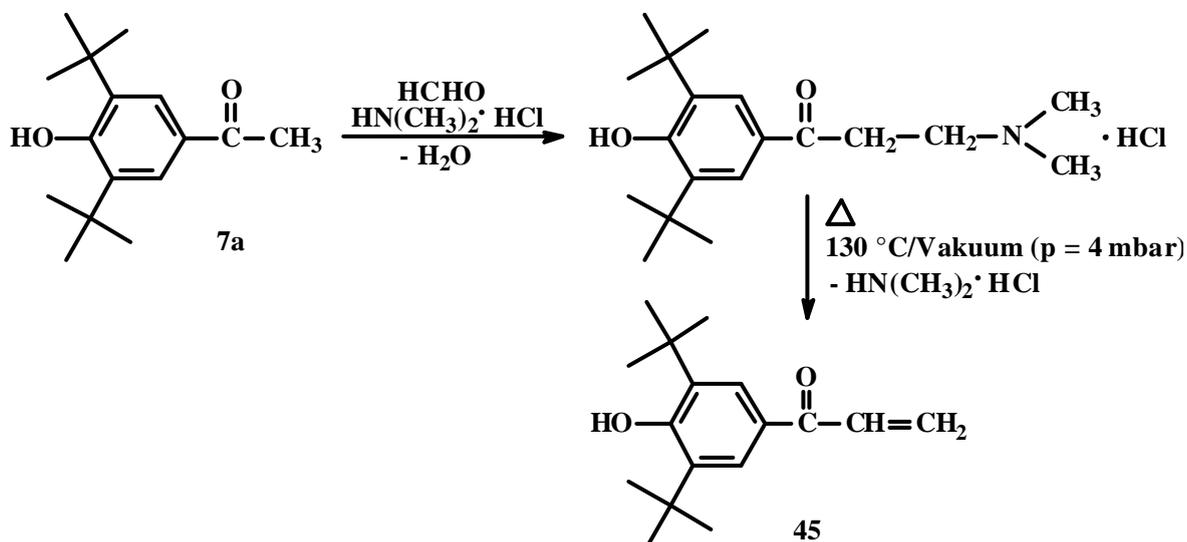
Da für die benötigte Benzoylacrylsäure **42** keine adäquate Herstellungsverfahren ermittelt werden konnte, wurde analog einer Arbeit von BIANCHI et al. [111] verfahren und das 3',5'-Di-tert.-butyl-4'-hydroxyacetophenon **7a** mit Glyoxylsäure-Monohydrat in siedendem Eisessig zur Reaktion gebracht. Durch diese Abwandlung der bereits bewährten Aldolkondensation stand nach mehreren Reinigungsschritten **42** als gelber Feststoff zur Verfügung.

Der Verzicht auf die weitere Verwendung der Friedel-Crafts-Acylierung zur Darstellung von 3,5-Di-tert.-butyl-4-hydroxyphenylderivaten lag nach diesen Ergebnissen nahe.

### 3.4.3. durch Spaltung einer Mannich-Base

Dieses Verfahren diente speziell zur Synthese des Vinylketons **45** (Abb. 9). Nach Überführung des 3',5'-Di-tert.-butyl-4'-hydroxyacetophenons **7a** in das 1-(3,5-Di-tert.-butyl-4-hydroxyphenyl)-3-(N,N-dimethylamino)-propan-1-on-HCl nach [112] erfolgte dessen trockene Pyrolyse im Ölbad [113]. Bei Verwendung der angegebenen Temperatur von 170 °C isolierten wir ein sublimierendes Gemisch von **45** und **7a**. Durch den Einsatz einer Sublimationsapparatur konnte die Temperatur auf 130 °C (Badtemperatur) reduziert und unter vermindertem Druck gearbeitet werden, was die Bildung von **7a** erfolgreich unterdrückte. Das gewonnene Sublimat enthielt **45** und die Base etwa im Verhältnis 1:1, eine Separation gelang durch einfache Umkristallisation aus Ligroin, bei der **45** in der Mutterlauge verblieb und nach Abzug des Lösungsmittels rein vorlag.

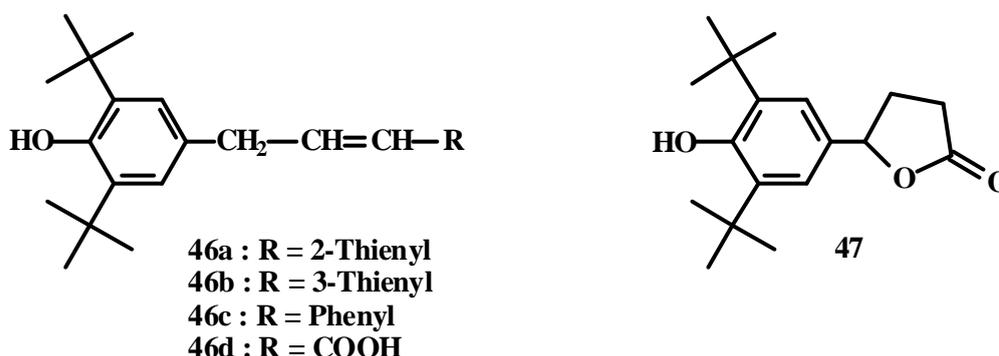
**Abb. 9:**



### 3.5. Versuche zur Darstellung der 3-(3,5-Di-tert.-butyl-4-hydroxyphenyl)-propene – Ersatz der Keto- durch eine Methylengruppe

#### 3.5.1. Reduktion der Carbonylgruppe

Nach Lazer et al. [76] lassen sich diese besonderen  $\alpha$ - $\beta$ -ungesättigten Carbonylverbindungen durch Natriumborhydrid in 2-Propanol bei Raumtemperatur reduzieren. Im Gegensatz zum üblichen Syntheseverlauf entsteht dabei nicht der Alkohol, sondern gleich der entsprechende Kohlenwasserstoff. Dieses Ergebnis stand in Übereinstimmung mit eigenen Experimenten, bei denen die Substanzen **46a-c** erhalten wurden. Die Bildung einer alkoholischen Komponente war weder als Zwischen- noch als Nebenprodukt nachweisbar. Der Nachteil dieser Reaktionsführung lag in der unvollständigen Umsetzung der Ausgangsverbindungen begründet, die eine säulenchromatographische Trennung erforderte und zu unbefriedigenden Ausbeuten führte.



Zur Gewinnung der 4-(3,5-Di-tert.-butyl-4-hydroxyphenyl)-crotonsäure **46d** eignete sich dieses Verfahren leider nicht. Anstelle von **46d** wurde nach der Separation des Reaktionsgemisches (SC) ein weißer Feststoff abgetrennt, dessen Struktur als  $\gamma$ -(3,5-Di-tert.-butyl-4-hydroxyphenyl)- $\gamma$ -butyrolakton **47** aufgeklärt werden konnte. Unter dem Einfluß des Reduktionsmittels trat offensichtlich eine Hydrierung sowohl der Doppelbindung als auch der Keto-Gruppe der eingesetzten Benzoylacrylsäure **42** zum Alkohol ein, welcher nachfolgend intramolekular mit der Säurefunktion zum cyclischen Ester reagierte.

Die nächste Methode der Wahl zur Darstellung von **46d** war die Wolff-Kishner-Reduktion (Variante nach Huang-Minlon) unter Verwendung von Hydrazinhydrat, Ätzkali und Diethylenglykol als Lösungsmittel [114]. Auch hier blieb die Aufarbeitung des Ansatzes mittels Säulenchromatographie unumgänglich und das Endprodukt entsprach nicht den Erwartungen.

Der Gehalt an Stickstoff legte den Schluß nahe, daß die Abspaltung desselben nicht stattgefunden und sich statt dessen ein Pyrazolinring gebildet hatte, was für diese Reaktion nicht ungewöhnlich ist [115]. Die weitere analytische Bearbeitung bestätigte diese Annahme, allerdings unterlag das Produkt bereits während der Reaktion einer Aromatisierung, so daß die Struktur mit der des auf anderem Wege erhaltenen Pyrazols **62c** (s. Kap. 4.3.1.) identisch und durch den Datenvergleich mit diesem beweisbar war.

### **3.5.2. Elektrophile Substitution am Aromaten**

Die gebräuchlichste Darstellungsmethode für Kohlenwasserstoffderivate des 2,6-Di-tert.-butylphenols besteht zweifellos in der Umsetzung desselben mit Alkylhalogeniden bzw. -alkoholen. Insbesondere in der Patentliteratur finden sich dazu zahlreiche Beispiele [116-120]. Die auf diesem Wege herstellbaren Verbindungen bieten jedoch nur wenig Spielraum für nachfolgende Umsetzungen (Heterocyclensynthesen), da sie zumeist ein lineares Kohlenstoffgrundgerüst aufweisen und zusätzliche funktionelle Gruppen fehlen. Im Rahmen der vorliegenden Arbeit erfolgte daher lediglich die Darstellung von **46c** durch Reaktion von 2,6-Di-tert.-butylphenol mit Zimtalkohol [121] auf diesem Wege, welches für vergleichende Untersuchungen in größerer Menge benötigt wurde. Im Vergleich zur Reduktionsmethode konnte ein wesentlich verringerter Arbeitsaufwand bei deutlich besserer Ausbeute konstatiert werden. Die Erwartungen, auch die Säure **46d** nach diesem Verfahren synthetisieren zu können, erfüllten sich leider nicht.

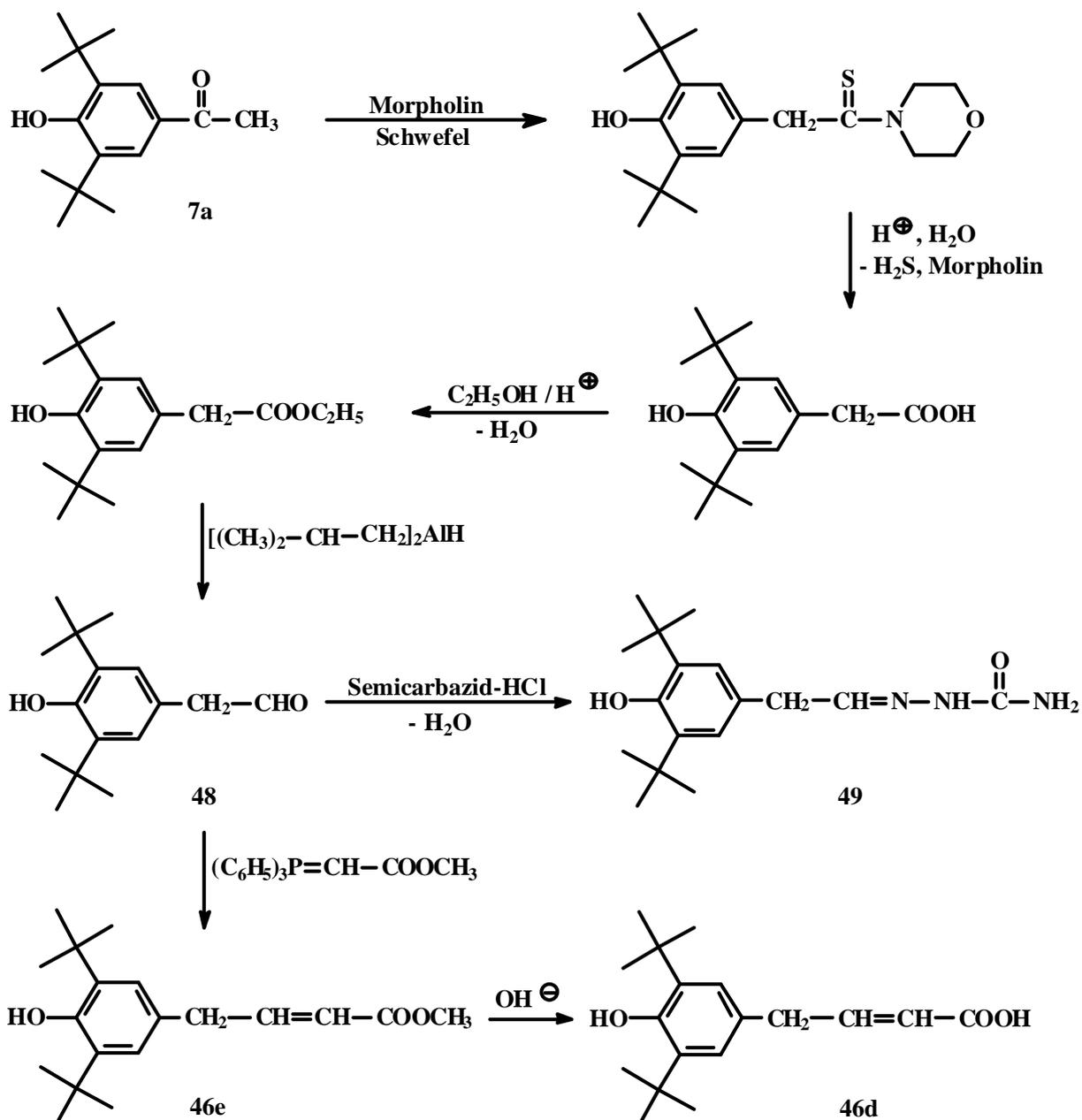
### **3.5.3. Kondensation des (3,5-Di-tert.-butyl-4-hydroxyphenyl)-acetaldehyds mit CH-aciden Verbindungen**

Die weitaus größten Erwartungen hinsichtlich der Gewinnung weiter umsetzbarer 3-(3,5-Di-tert.-butyl-4-hydroxyphenyl)-propene verbanden sich mit dem (3,5-Di-tert.-butyl-4-hydroxyphenyl)-acetaldehyd **48** als Edukt. Dieser sollte, mit unterschiedlichen CH-aciden Substanzen kondensiert, die gewünschte Struktur mit  $\beta$ - $\gamma$ -ständiger Doppelbindung zum Phenylkern ergeben und durch entsprechende funktionelle Gruppen am  $\gamma$ -C-Atom nachfolgende Synthesen ermöglichen.

Da sich die in vorangegangenen Arbeiten [36, 122] erprobten Methoden zur Darstellung des Acetaldehyds **48** als äußerst unbefriedigend herausgestellt hatten, erfolgte dafür zunächst die Erarbeitung einer neuen Syntheseroute (Abb. 10). In einer Willgerodt-Reaktion [123] wurde

das 3',5'-Di-tert.-butyl-4'-hydroxyacetophenon **7a** zunächst mit Morpholin und Schwefel zur Reaktion gebracht und das entstehende Thioessigsäuremorpholid zur Essigsäure verseift. Der anschließend dargestellte Ethylester konnte daraufhin mit Diisobutylaluminiumhydrid zum Aldehyd **48** reduziert werden [124]. Das so gewonnene Produkt zeichnet sich durch eine erheblich höhere Reinheit gegenüber dem auf anderem Weg erhaltenen aus, die Zwischenprodukte sind wesentlich einfacher und in guten Ausbeuten zugänglich.

**Abb. 10:**



Als erster Versuch einer Kondensationsreaktion mit dem (3,5-Di-tert.-butyl-4-hydroxyphenyl)-acetaldehyd als Carbonylkomponente diente die Darstellung des Semicarbazons **49**, die ohne Schwierigkeiten verlief.

Doch bereits bei Einsatz von Cyanessigsäureethylester als Reaktionspartner gestaltete sich die Isolierung eines Produktes auf Grund zahlreicher Nebenprodukte äußerst problematisch. Die nach einer Vielzahl von Reinigungsschritten zur Verfügung stehende kleine Substanzmenge stimmte zudem in ihren analytischen Daten nicht mit den erwarteten überein und entzog sich bislang allen Versuchen zu einer Aufklärung ihrer Struktur.

In gleicher Weise erfolglos blieb die probeweise Umsetzung des Acetaldehyds mit Malonsäure zur 4-(3,5-Di-tert.-butyl-4-hydroxyphenyl)-crotonsäure **46d**, die ebenfalls lediglich ein Gemisch aus Edukt und zahlreichen Zersetzungsprodukten ergab.

Nach diesen niederschmetternden Ergebnissen hinsichtlich einer direkten Kondensation des (3,5-Di-tert.-butyl-4-hydroxyphenyl)-acetaldehyds wurde zur Darstellung von **46d** auf das Prinzip der Wittig-Reaktion zurückgegriffen (Abb. 10), das sich als wesentlich effektiver erweisen sollte. Bei dieser Methode zur gezielten Knüpfung von C=C-Doppelbindungen verwendet man ein reaktives Phosphoniumylid als nukleophilen Reaktionspartner, welches entweder frisch aus dem entsprechenden Phosphoniumsalz dargestellt wird oder, bei entsprechender Substitution, als beständiger Feststoff erhältlich ist. Zur Lösung des vorliegenden Syntheseproblems wurde mit dem sehr stabilen (Methoxycarbonylmethylen)-triphenylphosphoran in Benzol als Reaktionsmedium nach [125] gearbeitet, wodurch der 4-(3,5-Di-tert.-butyl-4-hydroxyphenyl)-crotonsäuremethylester **46e** sehr komfortabel zugänglich war (Ausbeute 60 %). Hinsichtlich der Stereochemie zeigte sich eine deutliche Bevorzugung der trans-Form. Das parallel in geringem Anteil gebildete cis-Isomer ließ sich ebenso wie die anderen Verunreinigungen durch Säulenchromatographie leicht abtrennen. Die freie Crotonsäure **46d** sollte nun durch eine einfache (alkalische) Esterspaltung aus **46e** erhältlich sein, was sich als nicht realisierbar herausstellte. Das zunächst in der gewünschten Weise gebildete Produkt zersetzte sich relativ rasch und wiederholt in erheblichem Umfang, auch nach der Reinigung durch SC. Die spektroskopischen Daten sicherten zwar die erwartete Struktur ab, für die Elementaranalyse und eine Verwendung als Testsubstanz war jedoch die erhaltene Menge und deren Reinheit nicht ausreichend, so daß darauf verzichtet werden mußte.

Die ursprünglichen Zielvorstellungen hinsichtlich der Nutzbarkeit des (3,5-Di-tert.-butyl-4-hydroxyphenyl)-acetaldehyds als Synthesebaustein waren nach diesen Befunden bedauerlicherweise in starkem Maße zu relativieren, auch wenn über die Wittig-Reaktion noch einige aussichtsreiche Umsetzungen vorstellbar sind.

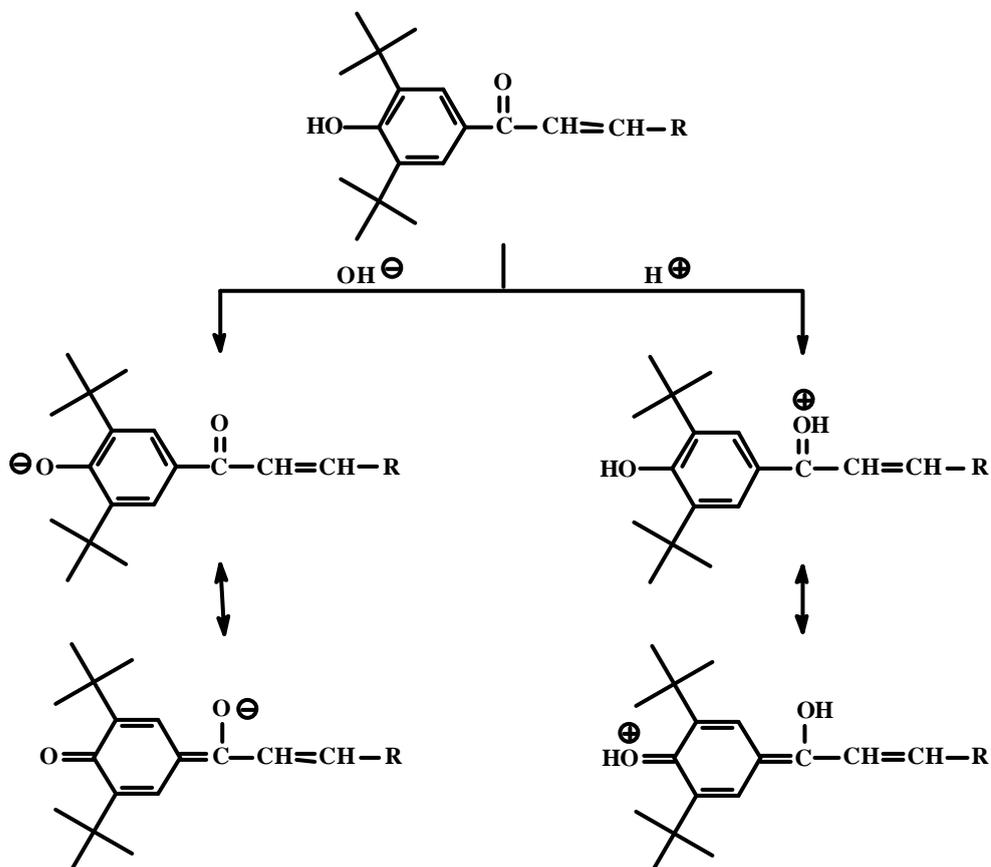
## 4. Untersuchungen zu Eigenschaften und Reaktionsverhalten der Chalcon-derivate des 2,6-Di-tert.-butylphenols

### 4.1. Strukturbetrachtungen

Im Vergleich zu „normalen“  $\alpha$ - $\beta$ -ungesättigten Ketonen wies diese Stoffklasse eine Reihe von Besonderheiten auf, über die in diesem Kapitel detailliert berichtet werden soll.

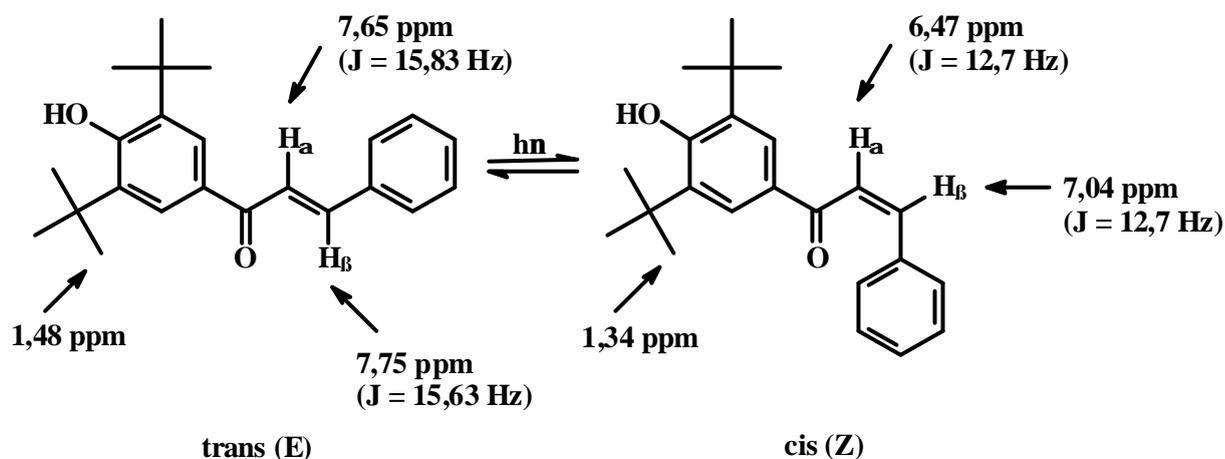
Verantwortlich dafür ist offensichtlich die Struktur einer phenylogenen Carbonsäure, die sich aus der sterisch stark abgeschirmten 4'-Hydroxygruppe und der Ketogruppe in  $\alpha$ -Stellung zum Phenylkern ergibt. Diese besondere Struktur hat einen Verlust der Carbonylaktivität des Ketons sowohl bei saurer als auch bei basischer Katalyse zur Folge (Abb. 11), das heißt, sowohl die nukleophile Angreifbarkeit des Carbonylkohlenstoffs als auch die der Doppelbindung ist stark herabgesetzt. Für den Einsatz als Edukt entstehen daraus verständlicherweise zahlreiche Probleme. Die Abklärung der trotz verminderter Reaktionsfähigkeit zur Verfügung stehenden Umsetzungsmöglichkeiten entwickelte sich somit zum wesentlichen Bestandteil dieser Arbeit.

**Abb. 11:**



An dieser Stelle soll eine weitere Eigenschaft der Chalcone nicht unerwähnt bleiben, die (Photo-)Isomerisierung der Doppelbindung. Die Untersuchungen hierzu wurden, wie auch die Mehrzahl der folgenden Reaktionen, mit dem 1-(3,5-Di-tert.-butyl-4-hydroxyphenyl)-3-phenyl-2-propenon **8** als Modellsubstanz durchgeführt, da es sehr leicht in hohen Ausbeuten gewinnbar war und durch die fehlende Substitution am Phenylring Nebenreaktionen an dieser Stelle ausgeschlossen werden konnten. Alle dargestellten Propenonderivate lagen stets in der trans-Form vor, wie die  $^1\text{H-NMR}$ -Spektren mit Kopplungskonstanten für die olefinischen Protonen im Bereich von 15-16 Hz bestätigten. Beim Stehenlassen einer methanolischen Lösung (0,001%ig) von **8** bei Tageslicht konnte beim Vermessen mittels RP-HPLC bereits nach 15 Minuten ein neuer Peak detektiert werden. Die  $^1\text{H-NMR}$ -Untersuchung zeigte die Konversion in das cis-Isomer durch die Hochfeldverschiebung der Dubletts beider Protonen ( $\text{H}_\alpha/\text{H}_\beta$ ) sowie des Signals für die Wasserstoffe der tert.-Butylgruppen und die Verminderung der Kopplungskonstante auf 12,7 Hz (Abb. 12) und stand im Einklang mit Literaturdaten, die für das 1,3-Diphenyl-2-propenon publiziert worden sind [126].

**Abb. 12:**



Das Verhältnis der Isomeren (berechnet aus den Signalhöhen im NMR-Spektrum) betrug nach einem Tag 85:15 (trans:cis), nach drei Tagen 50:50. Nach 10 Tagen war ein Gleichgewicht bei einem Verhältnis von 15:85 erreicht, das sich auch durch längeres Stehen nicht mehr veränderte. Eine Isolierung des cis-Isomers durch fraktionierte Kristallisation gelang nicht, da stets die stabilere trans-Form kristallisierte und die andere in der Mutterlauge verblieb, ohne sich darin anzureichern (Verschiebung des Gleichgewichts).

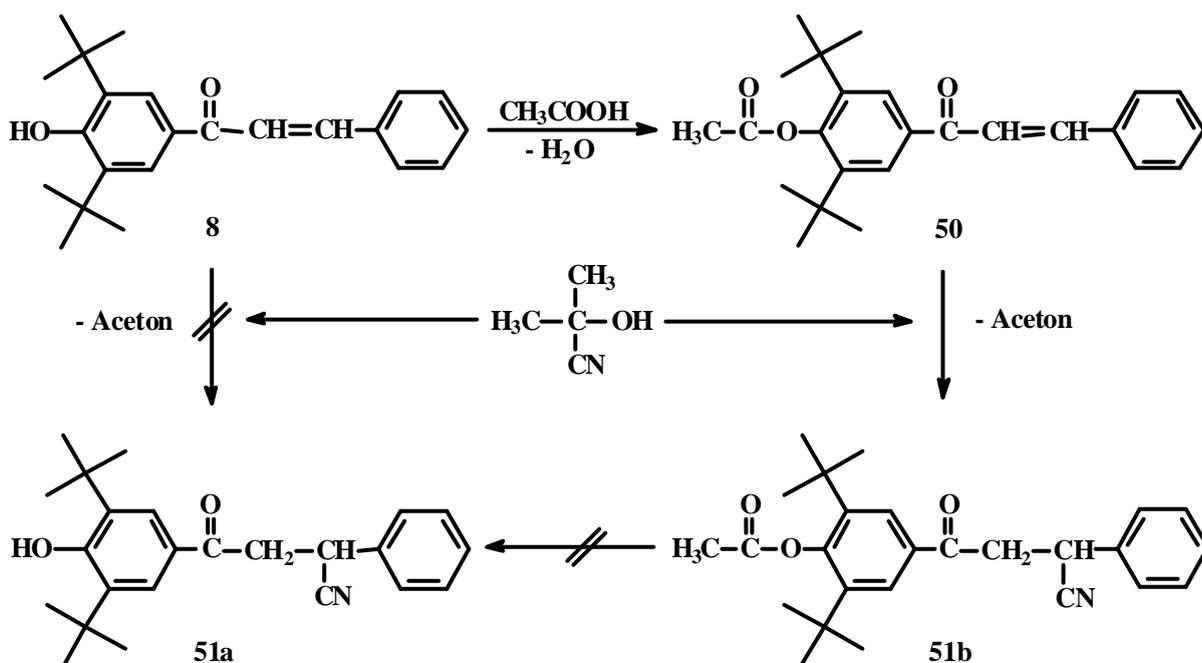
Daß dieses Kennzeichen nicht auf obige Modellsubstanz beschränkt bleibt, zeigt zum Beispiel die in Kap. 3.3.1. erläuterte Bildung der Chromene, die nur unter Formierung des cis-Isomers ablaufen kann, wie u.a. von JURD [127] aufgezeigt wurde.

## 4.2. Modifikationen an der Doppelbindung

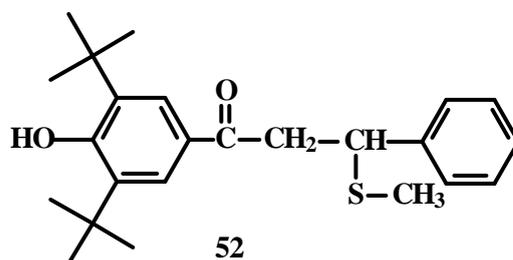
### 4.2.1. Addition von Cyanwasserstoff und Methanthiol

Für diese Standardreaktion  $\alpha$ - $\beta$ -ungesättigter Carbonylverbindungen erfolgte die Behandlung mit Acetoncyanhydrin nach BETTS et al. [128]. Während bei der vergleichweisen Umsetzung von unsubstituiertem Chalcon keine Probleme auftraten, war beim Einsatz von **8** als Edukt die Bildung des Produktes **51a** nicht nachweisbar. Dies änderte sich durch die Veresterung der phenolischen Hydroxygruppe. Der Essigsäureester **50** ließ sich glatt unter leichter Verlängerung der Reaktionszeit in das 3-Cyanopropanon **51b** überführen (Abb. 13). Die Verseifung von **51b** mit Lauge zu **51a** scheiterte an der Bildung zahlreicher Zersetzungsprodukte.

**Abb. 13:**



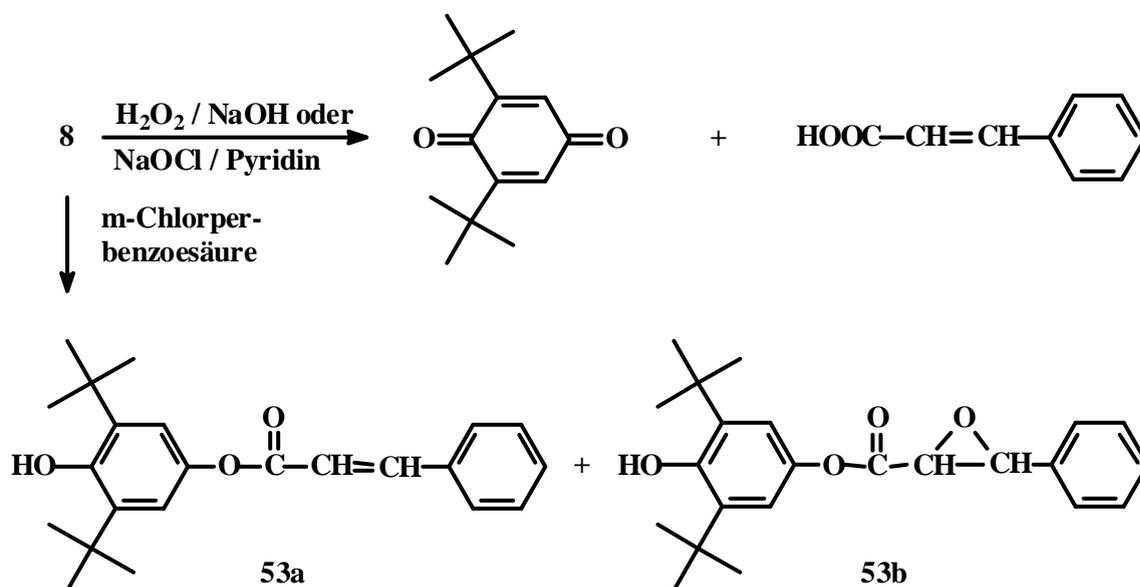
Im Gegensatz zur Addition von Cyanwasserstoff vollzog sich die des Methanthiols an **8** ohne Schwierigkeiten, wahrscheinlich infolge der höheren Nukleophilie der Schwefelverbindung. Die Reaktion unter Verwendung von S-Methylisothiuroniumsulfat und Natronlauge in Ethanol ergab das Sulfid **52** in einer Ausbeute von 95 %.



### 4.2.2. Addition von Sauerstoff – Epoxidierung

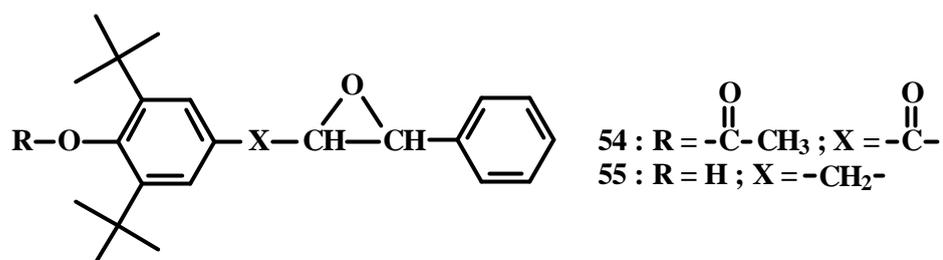
In der Literatur werden eine Vielzahl von Methoden zur Epoxidierung von Olefinen bzw.  $\alpha$ - $\beta$ -ungesättigten Ketonen dokumentiert (für eine Übersicht siehe [129]). Am gebräuchlichsten sind dabei zweifellos die Benutzung von Wasserstoffperoxid im alkalischen Medium und die Prileschajew-Reaktion mit Peroxisäuren (z.B. *m*-Chlorperbenzoesäure) in indifferenten Lösungsmitteln. Diese Verfahren sollten auch zur Darstellung des 3',5'-Di-*tert.*-butyl-4'-hydroxychalconepoxids geeignet sein. Die isolierten Endprodukte stimmten jedoch in keinem Fall mit dem gewünschten Stoff überein (Abb. 14). Umfangreiche chromatographische und spektroskopische Analysen ermöglichten die Identifizierung von 2,6-Di-*tert.*-butylbenzochinon und Zimtsäure bei der Umsetzung mit  $\text{H}_2\text{O}_2/\text{NaOH}$  [130] bzw. Natriumhypochlorit/Pyridin [131], von Zimtsäure-(3,5-di-*tert.*-butyl-4-hydroxyphenyl)-ester **53a** und dessen Epoxid **53b** bei Verwendung von *m*-Chlorperbenzoesäure in Dichlormethan [132]. Das Gemisch aus **53a/b** enthielt die beiden Komponenten etwa im gleichen Verhältnis, eine kleine Menge **53b** konnte durch fraktionierte Kristallisation in reiner Form separiert werden.

**Abb. 14:**



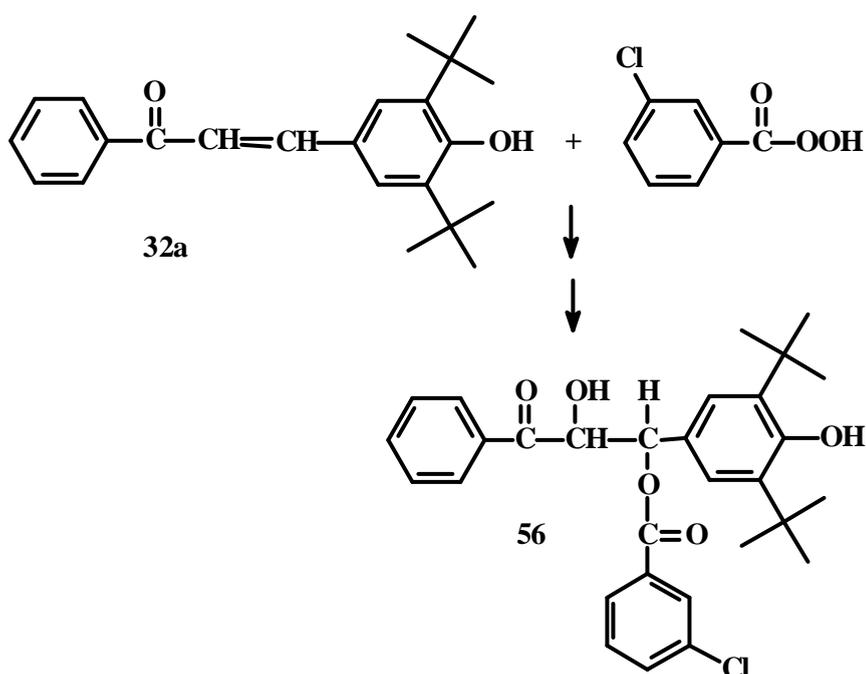
Erklärbar werden diese Ergebnisse durch einen Angriff des Peroxids am Carbonylkohlenstoff und die anschließende Umlagerung zum Carbonsäureester (Baeyer-Villiger-Reaktion [133]). Unter alkalischen Bedingungen (Natronlauge oder Pyridin) erfolgte eine sofortige Spaltung des Esters in Säure und Hydrochinon, welches durch überschüssiges Oxidationsmittel zum Chinon oxidiert wurde.

Zur Abklärung des Zusammenhangs von Struktur/Substitutionsmuster und Reaktionsverhalten wurden drei weitere 2,6-Di-tert.-butylphenolderivate in die Untersuchungen einbezogen. Sowohl das 1-(4-Acetoxy-3,5-di-tert.-butylphenyl)-3-phenyl-2-propenon **50** als auch das 3-(3,5-Di-tert.-butyl-4-hydroxyphenyl)-1-phenylpropen **46c** ließen sich unproblematisch mit Natriumhypochlorit bzw. m-Chlorperbenzoesäure in die Epoxide **54** und **55** überführen.

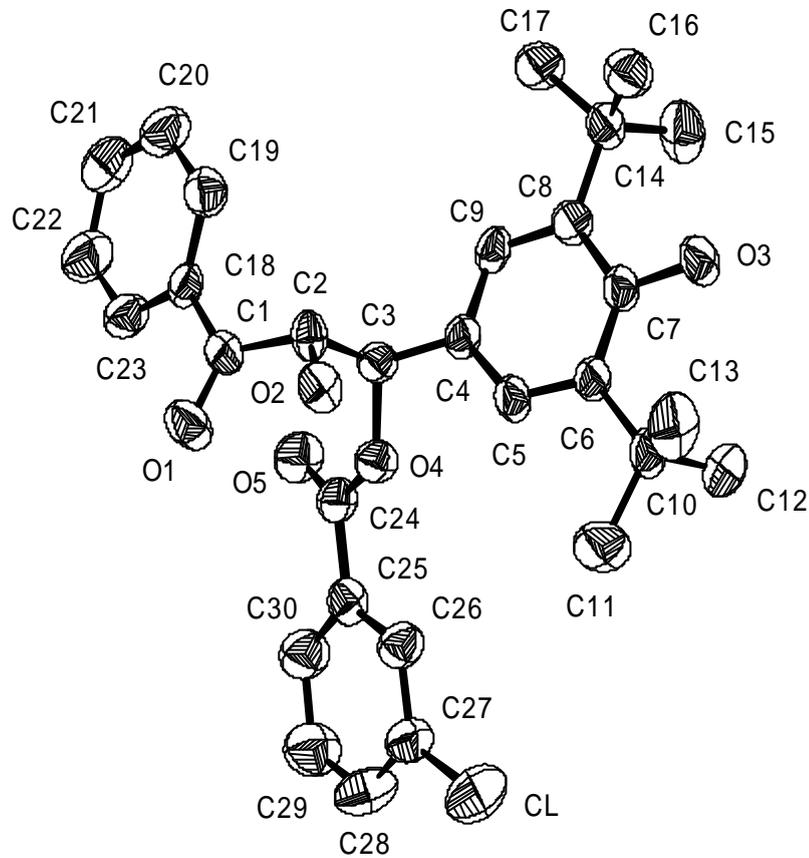


Überraschende Effekte zeigten sich hingegen bei der Umsetzung des 3,5-Di-tert.-butyl-4-hydroxychalcon **32a** (Abb. 15). Das erhaltene Massenspektrum wich in weiten Teilen vom erwarteten ab. Durch MALDI-TOF-Massenspektrometrie (matrix assisted laser desorption ionisation – time of flight) konnte eine molare Masse von 509 g/mol ermittelt werden. Dies entspricht dem 3-(3-Chlorbenzoesäure)-ester des 3-(3,5-Di-tert.-butyl-4-hydroxyphenyl)-1-phenyl-2,3-dihydroxypropenons **56**, das heißt nach erfolgter Sauerstoffaddition unterlag das gebildete Epoxid der Hydrolyse zum Diol, der sich eine Veresterung durch die im Reaktionsansatz vorhandene m-Chlorbenzoesäure anschloß.

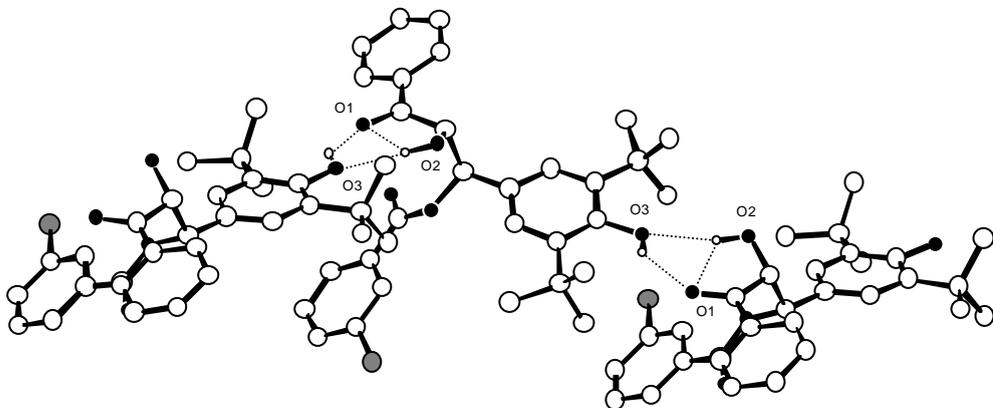
**Abb. 15:**



Die Fragmentierung im Massen- und die Kernresonanzspektren bestätigten die postulierte Struktur von **56**. Endgültige Klarheit über die Konfiguration erbrachte die Röntgenspektroskopie.



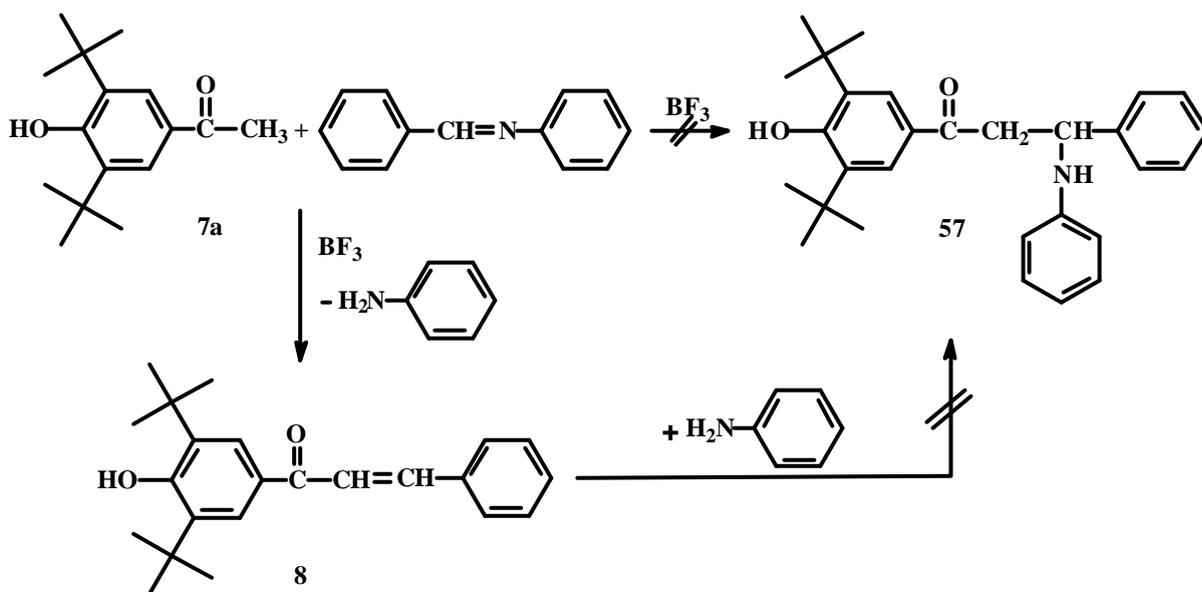
Die räumliche Anordnung der benachbarten Molekülen im Kristall ermöglicht die Ausbildung von Wasserstoffbrücken zwischen der phenolischen OH-Gruppe und der Ketogruppe einerseits und der unveresterten Hydroxygruppe andererseits.



### 4.2.3. Reaktion mit Aminen

Die Anlagerung von Aminen an die Doppelbindung erwies sich als äußerst schwierig. Erste Versuche mit Anilin und Pyrrolidin scheiterten trotz Variation der Reaktionsbedingungen. Im Fall des Anilins waren weder eine Kondensation mit der Carbonylgruppe noch eine Additionsreaktion zu verzeichnen. Eine Alternativsynthese dazu ging auf die Arbeit von SNYDER et al. [134] zurück, der Benzalanilin mit Methylketonen in Gegenwart von Bortrifluorid zu 3-Anilino-2-butanon reagieren ließ. Die Übertragung dieses Experimentes auf die vorliegende Problemstellung unter Verwendung von Benzalanilin, 3',5'-Di-tert.-butyl-4'-hydroxyacetophenon **7a** und Bortrifluorid-Diethylether-Komplex führte nicht zur Bildung des 3-Anilino-2-butanons **57**, sondern direkt wieder zum Propenon **8** (Abb. 16), was auf eine geringe thermodynamische Stabilität von **57** hindeutet.

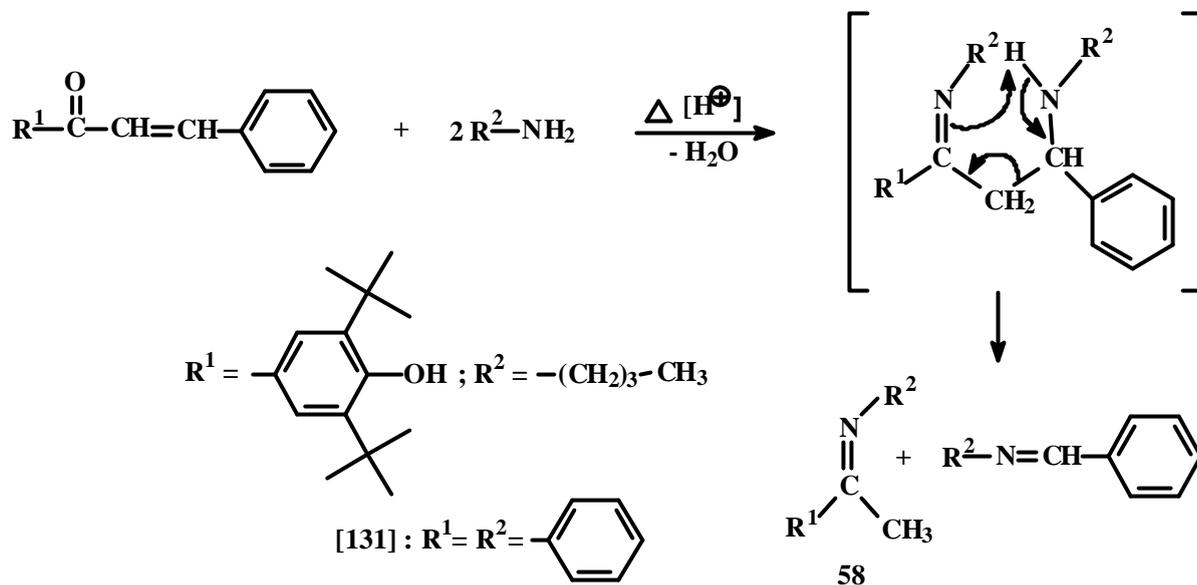
**Abb. 16:**



In ungewöhnlicher Weise verlief auch die Reaktion mit n-Butylamin (Abb. 17) als Beispiel für ein primäres aliphatisches Amin, bei der zwei Produkte identifiziert wurden, das 3',5'-Di-tert.-butyl-4'-hydroxyacetophenon-N-butylimin **58** und Benzaldehyd-N-butylimin. Substanz **58** lag kristallin vor, Benzaldehyd-N-butylimin wurde mit GC-MS durch Spektrenvergleich (Datenbank) nachgewiesen. Ein Parallelversuch mit unsubstituiertem Chalcon offenbarte ein identisches Ergebnis (Acetophenon-N-butylimin und Benzaldehyd-N-butylimin als Produkte). Der zugrunde liegende Mechanismus ist sowohl als Retro-Aldolreaktion als auch als Fragmentierung im Sinne einer Retro-Mannich-Reaktion denkbar. Letztere Möglichkeit steht in Übereinstimmung mit einer Arbeit von EISCH und SANCHEZ [135], die Chalcon und Anilin

zur Reaktion brachten und eine intramolekulare Umlagerung des intermediären 3-Anilino-1-propanon-N-phenylimins postulierten (Abb. 17).

**Abb. 17:**



Demgegenüber erscheint die Umkehrung der Aldolkondensation unter Spaltung des Chalcones zu Acetophenon und Benzaldehyd und deren nachfolgende Umsetzung mit dem Amin eher unwahrscheinlich.

Als Fazit der in diesem Kapitel beschriebenen Experimente lässt sich folgendes resümieren:

- Die besondere Struktur einer phenylogenen Carbonsäure beeinflusst die Reaktivität der Doppelbindung in entscheidendem Ausmaß und ist nicht mit der regulären vinylogeren Carbonylverbindungen vergleichbar. Durch die Veresterung der phenolischen Hydroxygruppe wird dieser Unterschied aufgehoben.
- Je größer die Nucleophilie des Reaktionspartners, desto wahrscheinlicher ist eine Umsetzung.
- Eine Voraussage, ob eine Reaktion stattfindet oder nicht, ist bei dieser Klasse von Verbindungen nur sehr schwer möglich und bedarf stets des Experimentes.

### 4.3. Synthese von Heterocyclen

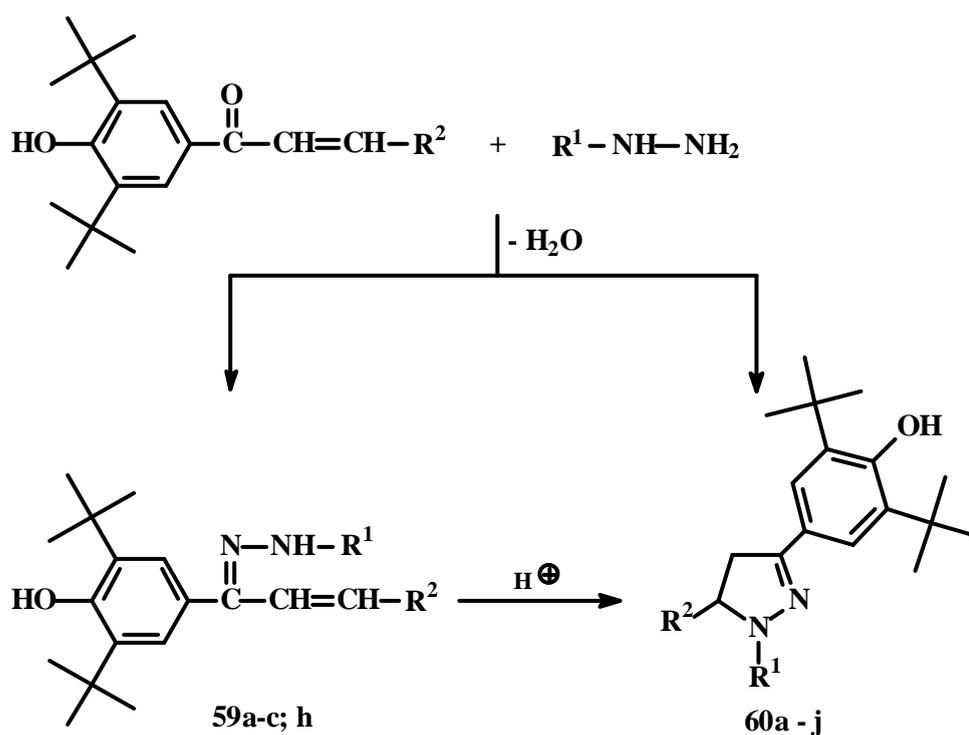
#### 4.3.1. Pyrazoline/Pyrazole

Nach den gewonnenen Erfahrungen zur Reaktionsfähigkeit der 3',5'-Di-tert.-butyl-4'-hydroxychalcone sollte nun ihre Eignung zur Darstellung potentieller heterocyclischer Enzyminhibitoren überprüft werden.

Derivate des Pyrazols, die wie die Phenole über einen Redox-Mechanismus wirken, gehören zu den Leitstrukturen bei der Entwicklung von COX- und LOX-Hemmern. Als Prototyp dieser Verbindungsklasse gilt das BW 755 C (3-Amino-4,5-dihydro-1-[3-trifluormethylphenyl]-pyrazol), das, in vielfältiger Weise variiert, eine große Bandbreite neuer Substanzen nach sich zog [136-144]. Eine direkte Substitution mit 2,6-Di-tert.-butylphenol ist indes nur durch wenige Veröffentlichungen [145-148] belegt, wobei allerdings in keinem Fall von einem Chalconderivat als Edukt ausgegangen wurde. Diese neuartige Reaktionsführung sollte somit einen Zugang zu noch nicht beschriebenen Substitutionsmustern innerhalb der Kombination von 2,6-Di-tert.-butylphenol- und Pyrazol- bzw. Pyrazolinstruktur eröffnen und die Frage klären, ob tatsächlich der erwartete additive Effekt auf die Wirksamkeit eintritt.

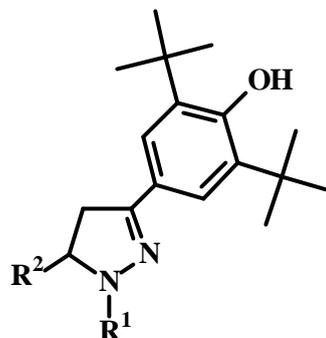
Die Pyrazoline **60a-j** entstanden durch Reaktion des entsprechenden Chalcones mit Arylhydrazin-HCl oder Hydrazinhydrat (Abb. 18) und sind in Tabelle 4 zusammengefasst.

**Abb. 18:**



In einigen Fällen gelang auch die Isolierung der dazugehörigen Arylhydrazone **59**, welche unter stärker sauren Bedingungen cyclisierten [149]. Diese sind nach KENNY und ROBINSON [150, 151] jedoch nicht als Vorstufen der Pyrazolinbildung anzusehen, deren  $^{13}\text{C}$ -NMR-Studien einen 1,4-Additionsmechanismus unter initialem Angriff des  $\text{N}^1$  des Arylhydrazins an die Doppelbindung ( $\beta$ -Position) favorisieren.

**Tabelle 4:**



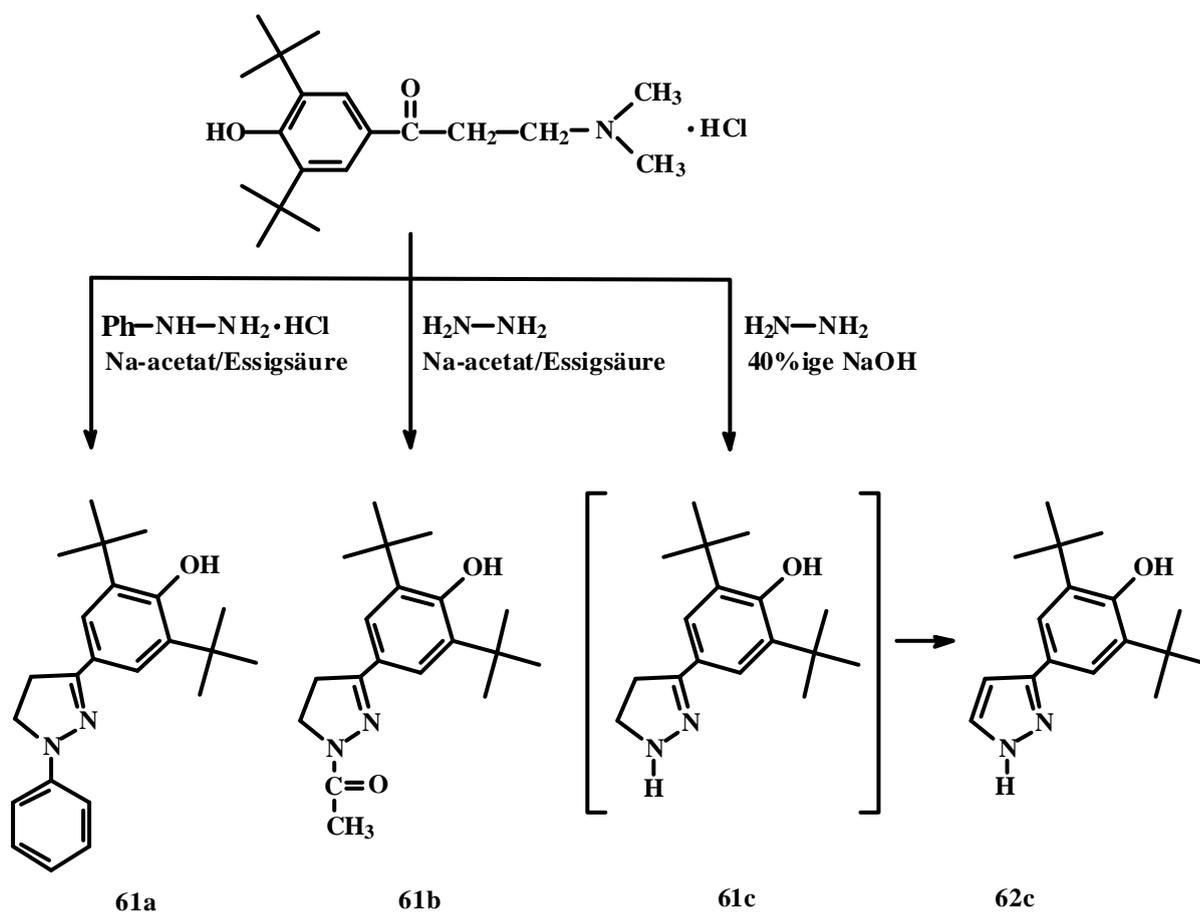
Verbindung	$\text{R}^1$	$\text{R}^2$	Hydrazon
<b>60a</b>	2-Pyridyl	Phenyl	<b>59a</b>
<b>60b</b>	Phenyl	Phenyl	<b>59b</b>
<b>60c</b>	2-Benzothiazolyl	Phenyl	<b>59c</b>
<b>60d</b>	H	Phenyl	-
<b>60e</b>	H	4-Pyridyl	-
<b>60f</b>	H	3-Pyridyl	-
<b>60g</b>	H	2-Pyridyl	-
<b>60h</b>	Phenyl	4-Pyridyl	<b>59h</b>
<b>60i</b>	Phenyl	3-Pyridyl	-
<b>60j</b>	Phenyl	2-Pyridyl	-

Die Umwandlung vom Hydrazon zum Pyrazolin war nicht nur über das Auftreten des typischen ABX-Systems der aliphatischen Protonen im Kernresonanzspektrum (s. Anhang) gut zu verfolgen, sondern auch über die Ausbildung einer hellblauen Fluoreszenz auf der DC-Platte und in Lösung (Anregung mit einer Wellenlänge von 365 nm). Diese charakteristische Eigenschaft der Ringverbindung ist an das Vorliegen eines planaren Moleküls mit der Fähigkeit zur Ausbildung mesomerer Grenzstrukturen gebunden [152] und zeigte sich bei allen Vertretern mit Ausnahme von **60e-g**, was nach den allgemeinen Regeln der Fluoreszenz zu erwarten war. Bemerkenswert erscheint bei diesen Ergebnissen vor allem die große Diskrepanz zwischen

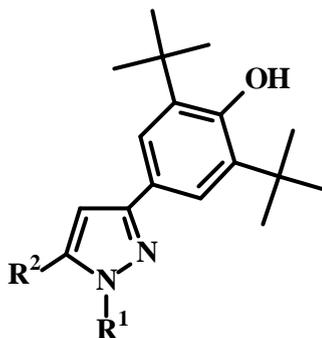
der erfolglosen Umsetzung des Anilins und der völlig unproblematischen der Hydrazinderivate, die auf sterische und/oder Unterschiede in der Nucleophilie zurückgeführt wird.

Zur Gewinnung von 5-unsubstituierten Pyrazolinen **61** wurde ein anderer Weg beschritten. Die für die Herstellung des 1-(3,5-Di-tert.-butyl-4-hydroxyphenyl)-2-propenons **45** verwendete Mannich-Base eignete sich auch als Ausgangsstoff für den direkten Aufbau dieser Struktur. Dabei kam eine Vorschrift von PORTNYKH et al. [153] zum Einsatz (Abb. 19). Schwierigkeiten bereitete das N<sup>1</sup>-unsubstituierte Pyrazolin **61c**, das im alkalischen Medium dargestellt wurde [154] und in situ zum Pyrazol **62c** aromatisierte. Das gleiche Produkt wurde bereits in Kapitel 3.5.1. als Ergebnis der Wolff-Kishner-Reduktion der 3,5-Di-tert.-butyl-4-hydroxybenzoylacrylsäure **42** beschrieben.

**Abb. 19:**



Zur Erweiterung des verfügbaren Spektrums an Testsubstanzen wurde die Oxidation einiger weiterer Pyrazoline zum Heteroaromaten mittels Bleitetraacetat verwirklicht [155]. Dieses Verfahren zeichnete sich gegenüber der Dehydrierung mit molekularem Brom durch nur geringe Mengen an Nebenprodukten und damit eine hohe Ausbeute aus. Eine Übersicht über alle Pyrazole vermittelt Tabelle 5.

**Tabelle 5:**

Verbindung	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Pyrazolin
<b>62a</b>	Phenyl	H	<b>61a</b>
<b>62b</b>	Phenyl	Phenyl	<b>60b</b>
<b>62c</b>	H	H	n.i.*
<b>62d</b>	H	Phenyl	<b>60d</b>

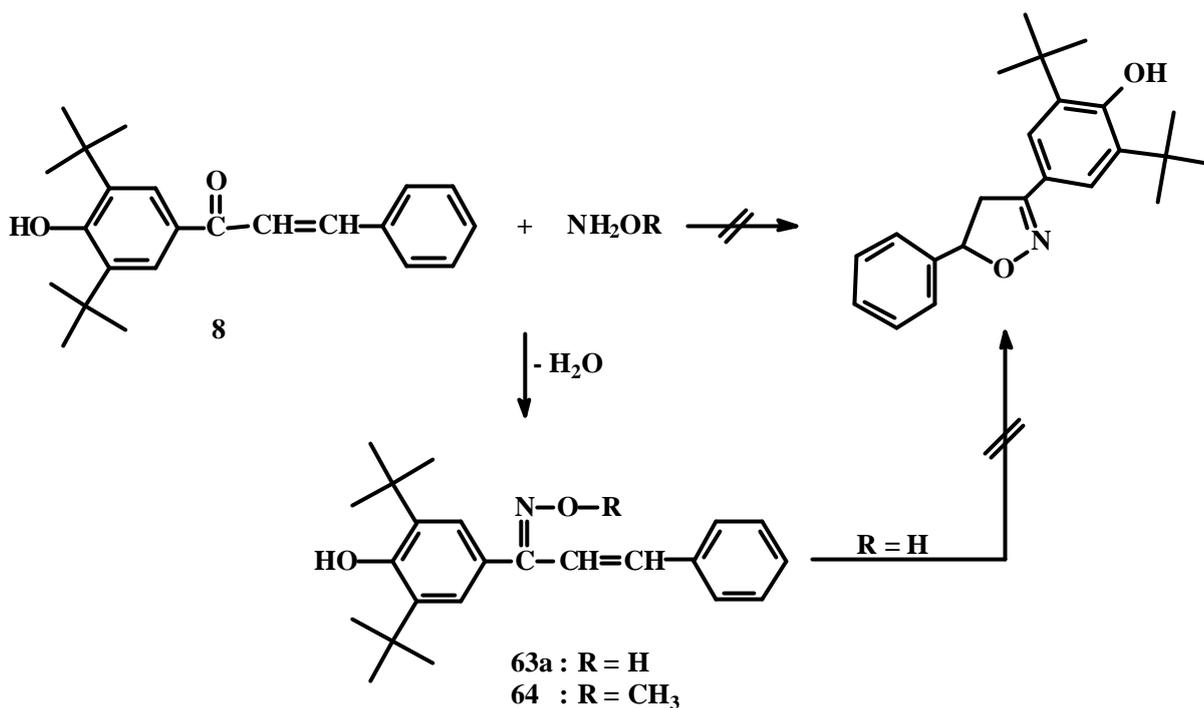
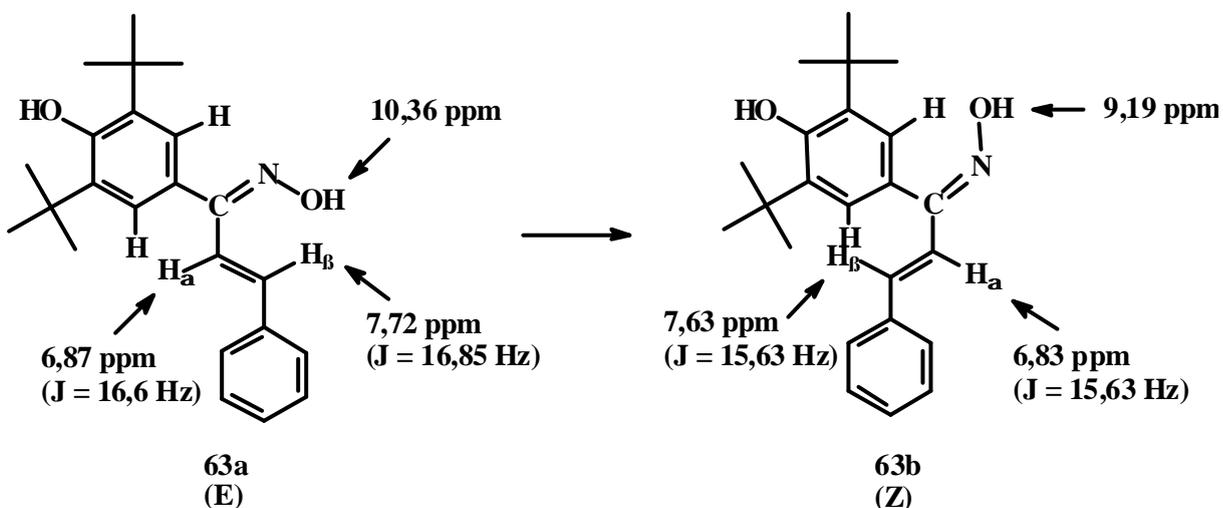
\* nicht isoliert

Da sich nach Auswertung der Testergebnisse (s. Kap. 5) keine signifikanten Verbesserungen gegenüber den Pyrazolinen offenbarten, wurde auf weitere Substanzen dieser Art verzichtet.

### **4.3.2. Isoxazoline**

Die Reihe der aus Chalconen aufbaubaren Fünfringe sollte durch die analogen N-O-Verbindungen ergänzt werden. Da die herkömmliche Methode mit Hydroxylamin-HCl und einem Alkalihydroxid als Katalysator [156] die Zersetzung des Ansatzes in ein untrennbares Gemisch zur Folge hatte, wurde nach [157] unter Verwendung von Pyridin verfahren, das gleichzeitig als Lösungsmittel fungierte. Der dabei als Hauptprodukt anfallende Feststoff stellte sich jedoch als Ketoxim **63a** heraus (Abb. 20), eine hinsichtlich der avisierten Wirkung nicht uninteressante Struktur [158]. Beim Gebrauch von Ethanol als Lösungsmittel völlig ohne Katalysator waren Produkt und Ausbeute kongruent, auf diese Weise wurde auch das O-Methylketoxim **64** hergestellt.

Alle Versuche, einen Ringschluß auszulösen, wie das bei den Hydrazonen unter Säurekatalyse unkompliziert möglich war, schlugen fehl. Beim Einwirken von konzentrierter Schwefelsäure auf **63a** nach [159] entstand ein auf der DC-Platte nachweisbares Produkt, dessen hohe Zersetzungstendenz aber genauere Charakterisierung verhinderte. Durch konzentrierte Salzsäure in Ethanol hingegen wurde eine Konfigurationsänderung ausgelöst (Abb. 21). Aus dem (E)-konfigurierten **63a** bildete sich das (Z)-konfigurierte Isomer **63b**.

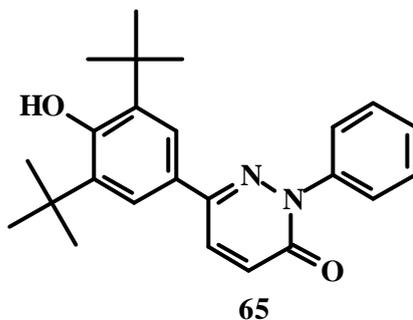
**Abb. 20:****Abb. 21:**

Diese Zuordnung basierte auf Angaben von GIEZENDANNER et al. [160] und wurde durch eigene NOE-Experimente bestätigt, die bei **63b** eine deutliche Energieübertragung vom Proton des Oxims auf das  $\text{H}^2$  bzw.  $\text{H}^6$  des 3,5-Di-tert.-butyl-4-hydroxyphenylringes und umgekehrt anzeigten, welche bei **63a** ausblieb. Zusätzlich wurden dabei auch entscheidende Konformationsunterschiede deutlich, wie sie in Abb. 21 dargestellt sind. Die durch einen NOE-Effekt belegte räumliche Nähe des Oxim-Protons und von  $\text{H}_\alpha$  beim (Z)-Isomer **63b** ist durch die bereits in zweidimensionaler Darstellung erkennbare sterische Behinderung von  $\text{H}^2/\text{H}^6$  und  $\text{H}_\beta$  nur durch ein Herausdrehen des unteren Molekülteils aus der Ebene realisierbar, das

heißt, Doppelbindung und Phenylkern stehen senkrecht zur Ebene des (3,5-Di-tert.-butyl-4-hydroxyphenyl)-ketoximrestes. Im Gegensatz dazu ist **63a** planar, NOE-Effekte zeigten sich hier zwischen  $H_\alpha$  und  $H^2/H^6$  sowie zwischen  $H_\alpha/H_\beta$  und den Aromatenprotonen.

### 4.3.3. Pyridazinon

Einfaches Erhitzen der 3,5-Di-tert.-butyl-4-hydroxybenzoylacrylsäure **42** mit Phenylhydrazin-HCl in absolutem Ethanol ermöglichte die Synthese des 6-(3,5-Di-tert.-butyl-4-hydroxyphenyl)-2-phenyl-2H-pyridazin-3-ons **65**. Die Pyridazinon-Grundstruktur wurde bereits 1992 als gutes Target zur Entwicklung von LOX-Inhibitoren beschrieben [161]. Eine Substitution mit einem sterisch gehinderten Phenol ist bisher nur einmal aus der Polymerchemie bekannt [162].



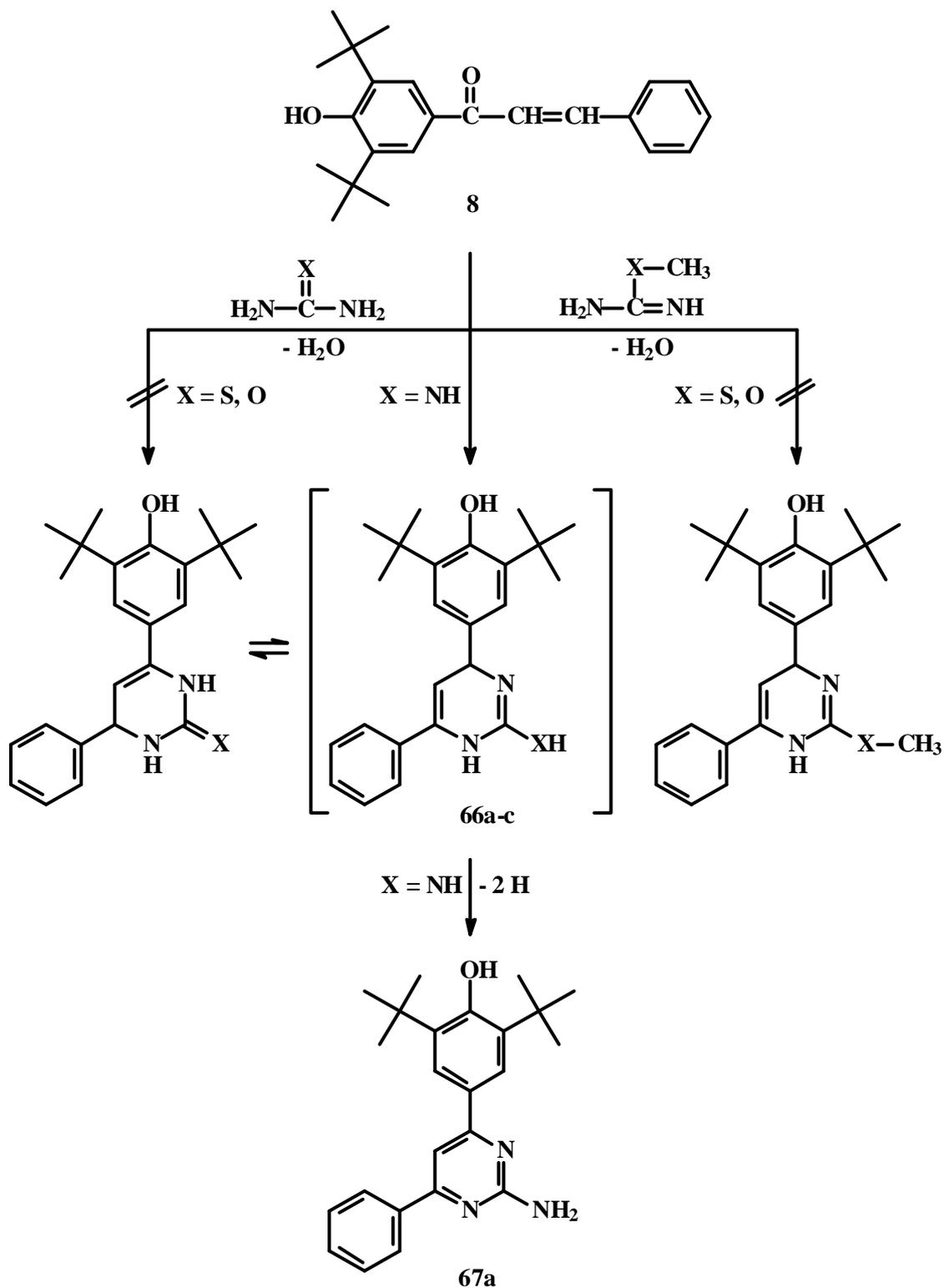
### 4.3.4. Pyrimidine

Substituierte Pyrimidine und Dihydropyrimidine lassen sich im allgemeinen nach gut etablierten Methoden aus  $\alpha$ - $\beta$ -ungesättigten Propenonen und Harnstoffderivaten darstellen [157, 163-168]. Dabei dienen basische Katalysatoren (Alkalihydroxide, Kaliumcarbonat, Alkoholate) sowohl der Freisetzung der zumeist als Salze eingesetzten Harnstoffe als auch der Aktivierung der Reaktion. Säuren (Salz-, Schwefelsäure) sollen ebenfalls katalysierend wirken.

Auf diese umfangreichen Erfahrungen aufbauend wurde das 1-(3,5-Di-tert.-butyl-4-hydroxyphenyl)-3-phenyl-2-propenon **8** unter variierenden Bedingungen mit Harnstoff, Thioharnstoff, O-Methylisoharnstoff und S-Methylisothioharnstoff zur Reaktion gebracht (Abb. 22). Bei sämtlichen dieser Experimente mußten negative Resultate verzeichnet werden. Die anfangs geschilderten Probleme in Bezug auf die Reaktivität und Katalysierbarkeit von Reaktionen traten bei der Verwirklichung dieser Syntheseeziele besonders ausgeprägt zu Tage. In den meisten Fällen verblieb der Ausgangsstoff unverändert in der Lösung. Abweichend davon setzte sich einzig Guanidin mit **8** um, die Ausbeute war aber alles andere als befriedigend. Die nach aufwendiger Reinigung erhaltene gelben Kristalle wichen in ihrer Molmasse und der elemen-

elementaren Zusammensetzung von dem offensichtlich instabilen Dihydropyrimidin **66** ab und wurden als bereits aromatisierte Form **67a** identifiziert. Im  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum erschien der Peak für das Proton am Pyrimidinring bei 7,58 ppm, das Signal der primären aromatischen Aminogruppe lag bei 5,99 ppm und verschwand nach Zugabe von  $\text{D}_2\text{O}$ .

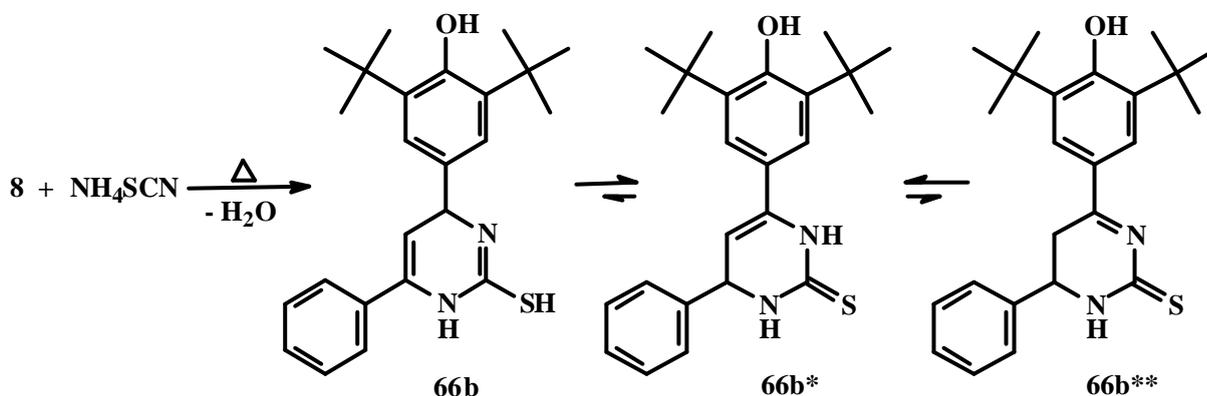
**Abb. 22:**



Zur Erklärung des Reaktionsmechanismus sind analog den Hydrazinderivaten zwei Versionen denkbar, eine 1,4- oder eine 1,2-Addition, abhängig davon, ob der nukleophile Angriff des Stickstoffs primär am Carbonylkohlenstoff oder am  $\beta$ -C-Atom erfolgt. Die sich anschließende Cyclisierung unter Abspaltung von Wasser ist dann bei beiden Varianten einheitlich. Nach EL-RAYYES [169] und unseren Erfahrungen scheint unter alkalischen Bedingungen eine 1,4-Addition plausibler.

Die intensive Sichtung der Literatur lieferte einen Hinweis auf die Synthese von Dihydropyrimidinen aus Chalcon und Ammoniumthiocyanat. Tatsächlich gelang die Gewinnung von 4-(3,5-Di-tert.-butyl-4-hydroxyphenyl)-1,4-dihydro-6-phenyl-2-sulfanylpyrimidin **66b** bzw. der entsprechenden Tautomeren (Abb. 23) nach der Vorschrift von McCASLAND et al. [170]. Trotz hohem Überschuß an Ammoniumthiocyanat enthielt die Reaktionslösung noch einen großen Anteil an nicht umgesetztem Edukt **8**. Die Bildung einer ringoffenen Struktur (3-Isothiocyanatopropan-1-on oder 3-Thioureidopropan-1-on) wurde im Gegensatz zu den Erkenntnissen von WEBER et al. [171] nicht beobachtet.

**Abb. 23:**



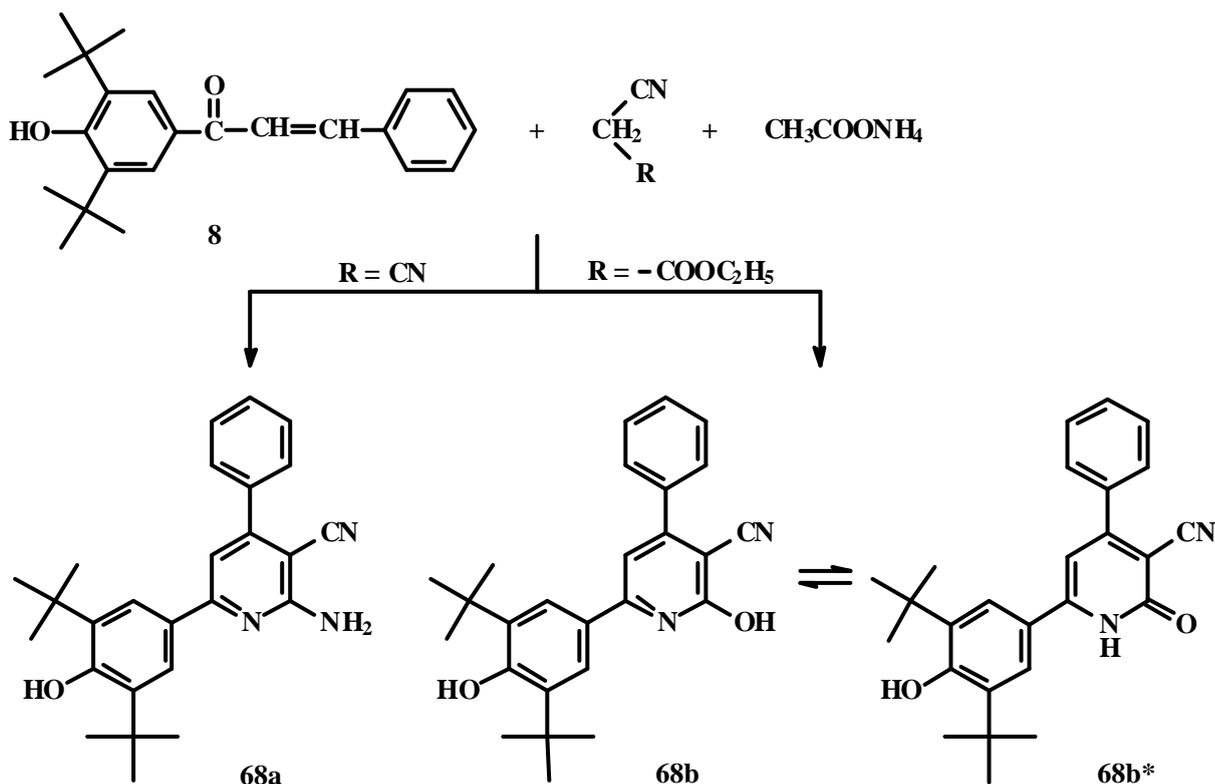
Die Absicherung des bevorzugten Vorliegens in der tautomeren Form **66b\*** und nicht in der mit **66b** bzw. **66b\*\*** bezeichneten Struktur wurde über die Auswertung der Protonen-NMR- und IR-Spektren vorgenommen. Im in  $\text{D}_6$ -DMSO aufgenommenen  $^1\text{H}$ -Spektrum befand sich ein Doppeldublett im Bereich von 5,05-5,13 ppm für die zwei Wasserstoffe in Position 5 und 6 sowie zwei Singulets bei 8,96 und 9,86 ppm für die beiden NH-Protonen, wodurch **66b\*\*** ausgeschlossen wird. Im IR-Spektrum fehlte die für eine SH-Gruppe typische Bande im Bereich von  $2600\text{-}2550\text{ cm}^{-1}$ , dafür konnten die einer Stickstoff-assoziierten Thiongruppe zuzuordnenden starken Signale bei  $1488$  und  $1198\text{ cm}^{-1}$  nachgewiesen werden, was ebenfalls für **66b\*** und gegen **66b** spricht.

### 4.3.5. Pyridine

Zur Komplettierung der Produktpalette durften nach den Heterocyclen mit zwei Stickstoffatomen im Molekül Vertreter aus der Gruppe der Pyridine nicht fehlen, insbesondere nach Kenntnis eines Patents von MOORE [172], das mit 2,6-Di-tert.-butylphenol substituierte Pyridine als Entzündungshemmer beschreibt. Durch die Festlegung auf die Chalconstruktur als Ausgangspunkt war die Abwandlung des Substitutionsmusters natürlich nur innerhalb sehr enger Grenzen durchführbar. Zur Erkennung prinzipiell lohnender Inhibitor-Grundstrukturen und der Realisierbarkeit bestimmter Synthesemethoden erweisen sich jedoch auch einige wenige Derivate als nützlich und häufig ausreichend.

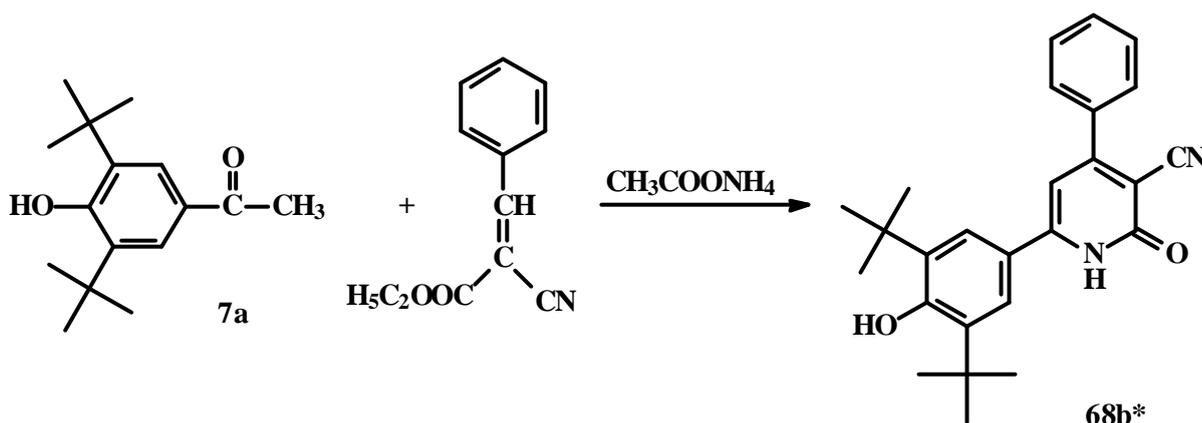
Die Fähigkeit von  $\alpha$ - $\beta$ -ungesättigten Ketonen zur Anlagerung von Nucleophilen beschränkt sich nicht nur, wie oben gezeigt, auf Stickstoffverbindungen, sondern auch aktive Methylengruppen als können als nukleophile Partner fungieren, was gemeinhin als Michael-Addition bezeichnet wird. Der Ringschluß zum Pyridin kann dann über eine an der CH-aciden Komponente bereits vorhandene Aminogruppe (Enamin), eine Säureamidfunktion oder über die separate Zugabe von Ammoniak/Ammoniumsalz erfolgen. Das erste auf diesem Weg durch Behandlung von **8** mit Malononitril und Ammoniumacetat in absolutem Alkohol [105] erhaltene 6-(3,5-Di-tert.-butyl-4-hydroxyphenyl)-pyridin war **68a** (Abb. 24).

**Abb. 24:**



Demgegenüber gestaltete sich die Synthese des 2-Pyridonderivates **68b/68b\*** wesentlich schwieriger. Bei Verwendung der in Abb.24 dargestellten Methode lag die isolierte Menge an Feststoff bei einem Zehntel der maximal erreichbaren, deren Reinheit zudem zu wünschen übrig ließ. Daraufhin wurde auf 2-Cyanacetamid als Ausgangsstoff zurückgegriffen [173], was zwar die Sauberkeit des Produktes, nicht aber die Ausbeute erhöhte. Als Alternative bot sich die ebenfalls in [173] publizierte, zur eigentlich gewählten Reaktionsführung inverse Vorgehensweise an, die Umsetzung eines Acetophenons mit einem 2-Cyanoacrylsäureester und Ammoniumacetat (Abb. 25). Die den 3,5-Di-tert.-butyl-4-hydroxyphenylrest tragende Struktur wirkt in diesem Fall als CH-acide Komponente (Michael-Donor) und nicht wie oben als Michael-Akzeptor. Diese Strategie kristallisierte sich als die erfolgreichste heraus mit einer Ausbeute von 35 %.

**Abb. 25:**



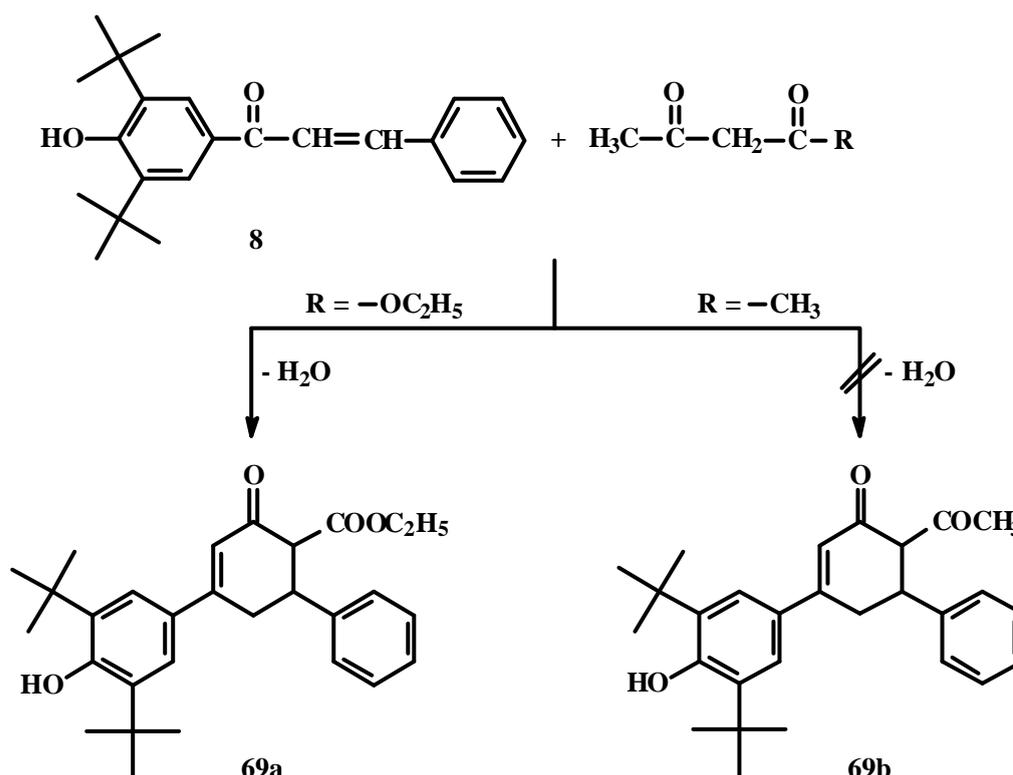
Die Differenzierung zwischen den beiden möglichen Tautomeren ermöglichten auch in diesem Fall die spektroskopischen Daten. Das Auftreten eines breiten Singulettts bei 13,10 ppm im Kernresonanz-, einer starken Bande bei 1630 cm<sup>-1</sup> (C=O) und mittleren bis schwachen, teilweise unaufgelösten Signalen bei 3200-2900 cm<sup>-1</sup> (NH, OH) im IR-Spektrum untermauerte die Begünstigung der Ketoform **68b\*** gegenüber dem Hydroxypyridin **68b** und geht gleichzeitig mit den Untersuchungsergebnissen von KATRITZKY et al. [174] zur Tautomerie von 2-Pyridonen konform.

Ein besonderes Kennzeichen der Pyridine war ähnlich den Pyrazolinen ihre stark ausgeprägte hellblaue bis violette Fluoreszenz (in Dichlormethan), welche auch die Verfolgung der Produktbildung durch Dünnschichtchromatographie (Detektion bei 365 nm) wesentlich erleichterte.

#### 4.4. Versuche zur Darstellung von Cyclohexenonen

Das Prinzip der Michael-Addition mit nachfolgendem Ringschluß ist auch zur Herstellung sechsgliedriger Kohlenstoffringe anwendbar. Bei dieser als Robinson-Anellierung bezeichneten Synthesestrategie [175] fungieren  $\beta$ -Dicarbonylverbindungen als Reaktionspartner der 1,3-Diaryl-2-propenone, so daß auf diese Weise 3,5-diarylsubstituierte Cyclohex-5-ene zugänglich sind. Chalcon **8** wurde daher in parallelen Versuchen mit Ethylacetoacetat und Acetylaceton umgesetzt (Abb. 26). Die Bilanz fiel indessen sehr unterschiedlich aus. Während mit Ethylacetoacetat Substanz **69a** in annehmbarer Menge erhalten wurde, waren bei Einsatz des Acetylacetons nur Spuren des Produktes neben zahlreichen Verunreinigungen und Edukt nachweisbar. Die im allgemeinen recht unerheblichen Reaktivitätsunterschiede zwischen einer  $\beta$ -Ketocarbonsäure und einem 1,3-Diketon spielten in diesem speziellen Fall offensichtlich eine entscheidende Rolle.

**Abb. 26:**



Produkt **69a** enthält zwei Chiralitätszentren (C-2, C-3) innerhalb des Hexenringes. Unter den gegebenen Bedingungen bildete sich jedoch nur das thermodynamisch bevorzugte trans-Addukt und kein Diastereomergemisch. Die axiale Stellung beider Protonen erklärt sich aus der Kopplungskonstante von 12,7 Hz, die wegen der Komplexität des Multipletts mit Hilfe des Simulationsprogrammes PERCH (Vers. 1/2000) errechnet wurde.

## **5. Ergebnisse der pharmakologischen Testung ausgewählter Verbindungen**

Entsprechend der eingangs erläuterten Zielstellung sollten die aus den präparativen Arbeiten hervorgegangenen Substanzen hinsichtlich ihrer Fähigkeit zur Hemmung der Arachidonsäurekaskade und ausgewählte Chalone auch auf ihre krebshemmenden Eigenschaften hin analysiert werden.

### **5.1. Inhibition der Enzyme der Arachidonsäurekaskade**

#### **5.1.1. Allgemeines**

Als Testmodelle dienten aus menschlichem Vollblut gewonnene Thrombozyten zur Untersuchung der Cyclooxygenase(-1)-hemmenden Aktivitäten und polymorphkernige Leukozyten (PMNL) als Träger der 5-Lipoxygenase. In beiden Fällen werden die mit und ohne Inhibitorzusatz gebildeten Metaboliten durch RP-HPLC bestimmt und quantitativ ausgewertet. Die Angabe der Hemmstärke erfolgt in Prozent. Eine ausführliche Beschreibung der Verfahren ist in der Arbeit von KUPFER [176] enthalten, auf die an dieser Stelle verwiesen wird.

Für die Einschätzung der COX-inhibitorischen Potenz wurden die Prostaglandine  $\text{PGF}_{2\alpha}$  und  $\text{PGE}_2$  und das Thromboxan- $\text{B}_2$  herangezogen (Inhibitorkonzentration: 25  $\mu\text{M}$ ; Vergleichssubstanz: Indomethacin – 100%ige Hemmung aller Metabolite bei 10  $\mu\text{M}$ ). Aus technischen Gründen konnten nur einige wenige Verbindungen in diese Untersuchung einbezogen werden, zahlreiche weitere stehen für zukünftige Arbeiten in dieser Richtung zur Verfügung.

Die AA-Metaboliten 5-HETE,  $\text{LTB}_4$  und dessen Isomeren (6-trans- $\text{LTB}_4$ , 12-epi-6-trans- $\text{LTB}_4$ ) bildeten die Grundlage zur Detektion der 5-LOX-Hemmung (Inhibitorkonzentration: 10  $\mu\text{M}$ ; Vergleichssubstanz: BW 755 C – 63%ige Hemmung des  $\text{LTB}_4$ ), wobei das  $\text{LTB}_4$  als Hauptkriterium für die Bewertung fungierte.

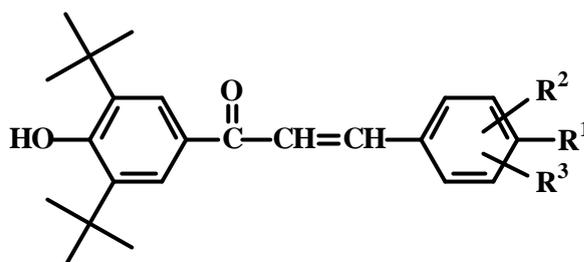
Das bei anderen Verbindungsklassen sehr bewährte Screening mit der 15-Lipoxygenase der Sojabohne als Modellenzym (amperometrische Bestimmung des Sauerstoffverbrauchs nach Zugabe des Substrates zum System Enzym-Inhibitor [177]; Vergleichssubstanz: BW 755 C –  $\text{IC}_{50}$ : 1,0  $\mu\text{mol/l}$ ) scheiterte bei den 3,5-Di-tert.-butyl-4-hydroxyphenylderivaten an Löslichkeitsproblemen. Da nur in Einzelfällen Daten erhalten werden konnten, erwies sich eine Abschätzung der Hemmqualität der Substanzen auf dieser Grundlage leider generell als undurchführbar.

Eine bei ausgewählten Strukturen ebenfalls getestete Hemmung der  $\text{PLA}_2$  humaner PMNL konnte in keinem Fall nachgewiesen werden.

### 5.1.2. Chalconderivate

Die Testergebnisse für die Hemmung der 5-LOX durch die 3',5'-Di-tert.-butyl-4'-hydroxy-chalcone mit einem substituierten Phenylrest in 3-Stellung sind in Tabelle 6 zusammengestellt. Darin steht wie auch bei allen folgenden das Symbol „0“ für keine Hemmung, die Abkürzung „n.b.“ für durch Peaküberlagerungen nicht zuverlässig bestimmbare Werte.

**Tabelle 6:**



Verbindung	R <sup>1</sup> / R <sup>2</sup> / R <sup>3</sup>	% Inhib. Isomere	% Inhib. LTB <sub>4</sub>	% Inhib. 5-HETE
8	H / H / H	35	40	24
9a	OH / H / H	89	71	95
9b	OH / 3-OH / H	100	100	100
10	OH / 3-tert.-Butyl- / 5-tert.-Butyl-	41	32	n.b.
11	OH / 3-OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub> / H	92	80	53
12a	OCH <sub>3</sub> / 3-OCH <sub>3</sub> / H	n.b.	84	65
12b	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub> / H / H	48	25	74
12c	O(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> CH <sub>3</sub> / H / H	32	26	12
12d	O(CH <sub>2</sub> ) <sub>11</sub> CH <sub>3</sub> / H / H	17	18	40
13a	OCH <sub>2</sub> COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub> / H / H	82	58	n.b.
13b	OCH <sub>2</sub> COOH / H / H	n.b.	34	13
14	OCH <sub>2</sub> Ph / H / H	25	11	n.b.
15	2-Chinolylmethoxy / H / H	n.b.	46	57
16a	COOH / H / H	100	86	100
16b	COOCH <sub>3</sub> / H / H	80	56	56
16c	COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub> / H / H	51	77	25
16d	COOC <sub>4</sub> H <sub>9</sub> / H / H	0	0	0
17	CF <sub>3</sub> / H / H	7	10	36
18	CN / H / H	n.b.	29	25
19	CH=CHPh / H / H	86	57	65
20	F / H / H	45	50	20
21a	Cl / H / H	38	39	n.b.
21b	H / 3-Cl / H	82	60	82
21c	H / 2-Cl / H	54	41	n.b.
21d	H / 2-Cl / 6-Cl	88	70	70
22	NO <sub>2</sub> / H / H	62	38	n.b.
23a	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> / H / H	66	36	65
23b	N(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub> / H / H	25	38	16

Tabelle 7 enthält die Werte für die im Vergleich zu **8** und **9a** entgegengesetzt substituierten Verbindungen 3-(3,5-Di-tert.-butyl-4-hydroxyphenyl)-1-phenyl-2-propenon **32a** und 3-(3,5-Di-tert.-butyl-4-hydroxyphenyl)-1-(4-hydroxyphenyl)-2-propenon **32b**.

**Tabelle 7:**

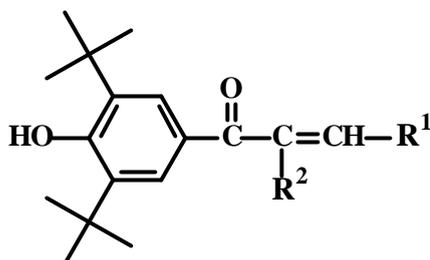
Verbindung	% Inhib. Isomere	% Inhib. LTB <sub>4</sub>	% Inhib. 5-HETE
<b>32a</b>	n.b.	89	97
<b>32b</b>	n.b.	100	100

Mit Hilfe dieser Daten lassen sich folgende Aussagen treffen:

- Die größten Vorteile für eine gute inhibitorische Potenz ergeben sich aus der Substitution mit Hydroxy-, Carboxy- und Methoxygruppen.
- Die wirkungsvollste Verbindung dieser Reihe ist das 3,4,4'-Trihydroxychalcon **9b** mit einer 100%igen Hemmung aller Metabolite. Bei dieser Substanz gelang auch die Bestimmung eines IC<sub>50</sub>-Wertes an der 15-Sojabohnen-LOX, der bei  $8,9 \cdot 10^{-7}$  mol/l lag. Diese hervorragende Wirksamkeit erklärt sich aus der Kombination der 3,5-Di-tert.-butyl-4-hydroxyphenyl- mit der als hochpotent bekannten Catecholstruktur [178] und steht in Übereinstimmung mit den Befunden von SOGAWA et al. [80] zu einfach substituierten 3,4-Dihydroxychalconen.
- Eine Veretherung der Hydroxygruppen, die über ein C-Atom hinausgeht, ist mit einer erheblichen Wirkungseinbuße verbunden.
- Gleichfalls negative Effekte resultieren aus einer Veresterung der 4-Carboxygruppe (**16a**), die mit dem völligen Verlust der Hemmwirkung beim Butylester **16d** ihren Höhepunkt erreichen.
- Eine immerhin noch dem BW 755 C vergleichbare Potenz zeigen das 3-Chlor- und 2,6-Dichlorderivat **21b** und **21d**, wogegen die 2- und 4-Chlorverbindung **21a** und **21c** deutlich abfallen.
- Eine Substitution mit Nitro- oder Alkylaminogruppen in 4-Stellung (**22**, **23a/b**) bietet keine Vorteile.
- Die direkte Gegenüberstellung der 1- und 3-(3,5-Di-tert.-butyl-4-hydroxyphenyl)-2-propenone **8/9a** und **32a/b** offenbart eine deutliche Überlegenheit der letzteren Struktur, ist aber anhand der wenigen Beispiele natürlich nicht zu verallgemeinern. Eine detailliertere Beschäftigung mit dieser Substanzklasse erscheint vor diesem Hintergrund als äußerst lohnend, hätte jedoch den Rahmen der vorliegenden Schrift gesprengt und muß zukünftigen Forschungsarbeiten vorbehalten bleiben.

Neben den Chalconen mit einem Arylsubstituenten wurden auch diejenigen mit einem Heteroaromaten und einer verzweigten Doppelbindung vermessen und sind in Tabelle 8 zusammengefaßt.

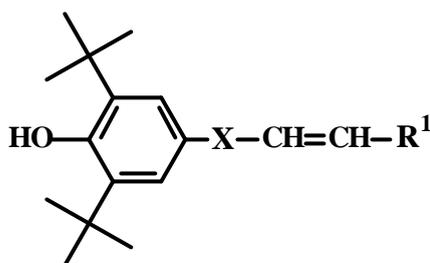
**Tabelle 8:**



Verbindung	R <sup>1</sup> / R <sup>2</sup>	% Inhib. Isomere	% Inhib. LTB <sub>4</sub>	% Inhib. 5-HETE
<b>24a</b>	2-Thienyl / H	76	59	28
<b>24b</b>	3-Thienyl / H	60	50	n.b.
<b>25</b>	2-Furyl / H	53	40	34
<b>26</b>	Pyrazol-3-yl / H	95	88	89
<b>27a</b>	2-Pyridyl / H	64	48	39
<b>27b</b>	3-Pyridyl / H	80	66	43
<b>27c</b>	4-Pyridyl / H	0	0	0
<b>28</b>	2,3-Dihydro-benzo(b)-furan-5-yl / H	62	51	58
<b>29</b>	3,4-Methylenedioxyphenyl / H	n.b.	72	77
<b>30</b>	Ferrocenyl / H	42	41	n.b.
<b>37</b>	4-Oxo-4H-1-benzopyran-3-yl / H	n.b.	45	42
<b>31a</b>	2-Thienyl / CH <sub>3</sub>	65	34	n.b.
<b>31b</b>	2-Thienyl / Ph	37	37	61

Der Austausch der aromatischen durch eine heteroaromatische Gruppe führte zu annähernd gleich guten Inhibitoren mit einer LTB<sub>4</sub>-Hemmung um die 50 %. Davon ausgenommen waren die Pyrazolylverbindung **26**, die mit 88 % deutlich besser wirkte und der cyclische Phenol-ether **29** mit 72 %, was mit den oben dargestellten Tendenzen harmoniert. Mit Erstaunen mußte die völlige Wirkungslosigkeit des 4-Pyridylderivat **27c** im Gegensatz zu **27a/b** konstatiert werden, die durch eine fehlende Wechselwirkung mit dem Enzym nur unzureichend erklärt wird.

Eine Verzweigung an der Doppelbindung (**31a/b**) zog eine Verminderung der Aktivität nach sich, ebenso enttäuschten die Testergebnisse der aliphatisch substituierten Verbindungen (Tabelle 9). Die durch Reduktion der Carbonyl- zur Methylengruppe synthetisierten Propene (Tabelle 10) beeinflussten die LTB<sub>4</sub>-Bildung in etwa gleichem Maße wie die analogen Propenone (50-60 % Hemmung), erbrachten also keinen nennenswerten Gewinn.

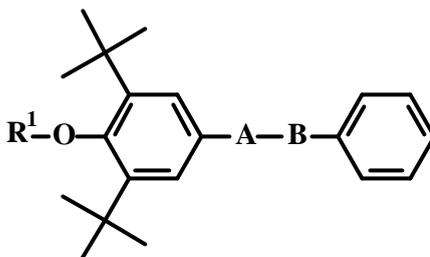
**Tabelle 9:**

Verbindung	R <sup>1</sup> ; X = C=O	% Inhib. Isomere	% Inhib. LTB <sub>4</sub>	% Inhib. 5-HETE
<b>40</b>	2-Phenylethenyl	15	9	18
<b>41b</b>	2-Carboxycyclopropyl	n.b.	n.b.	n.b.
<b>42</b>	COOH	n.b.	38	23
<b>45</b>	H	n.b.	13	29

**Tabelle 10:**

Verbindung	R <sup>1</sup> ; X = CH <sub>2</sub>	% Inhib. Isomere	% Inhib. LTB <sub>4</sub>	% Inhib. 5-HETE
<b>46a</b>	2-Thienyl	87	66	55
<b>46b</b>	3-Thienyl	n.b.	60	66
<b>46c</b>	Phenyl	70	49	55

Aus den vorgestellten Testergebnissen läßt sich schlußfolgern, daß die 3',5'-Di-tert.-butyl-4'-hydroxychalcone als bisher kaum untersuchte Leitstruktur potente Inhibitoren der 5-LOX darstellen, wobei die Struktur des 1,3-Diarylpropenons (Chalcons) einen begünstigenden Einfluß auf die Hemmqualität ausübt und eine Abweichung davon keine Verbesserung bzw. sogar eine Verschlechterung derselben mit sich bringt. Die Theorie eines Angriffs des Enzyms in Quasibisallylstellung analog zur AA, wie sie bei **46a-c** möglich sein sollte, konnte somit nicht untermauert werden. Daß die Fähigkeit zur Lipoxygenase-Inhibition auf einem kombinatorischen Einfluß von 2,6-Di-tert.-butylphenol- und Chalconstruktur beruht, verdeutlichen ferner auch die Testergebnisse der Verbindungen **50-55** (Tabelle 11). Durch die Veresterung der phenolischen OH-Gruppe war keine signifikante Veränderung der hemmenden Wirkung feststellbar (**50** im Vergleich zu **8**), was einen allein radikalischen Wirkungsmechanismus ausschließen sollte. Bleibt die phenolische Funktion erhalten, aber nicht die Chalconstruktur (**52**, **55**), waren ebenfalls noch positive Effekte zu verzeichnen. Werden dagegen beide Einflußfaktoren durch Veresterung und Verlust der Doppelbindung ausgeschaltet, bleibt die Wirkung vollständig aus (**51b**, **54**). Diese Resultate stützen die These einer kompetitiven Enzymhemmung, ohne allerdings eine unspezifische antioxidative Wirkung völlig auszuschließen, so daß auch weiterhin ein kombinierter Mechanismus anzunehmen ist. Welches Prinzip dabei den größeren Anteil hat, kann derzeit in Abhängigkeit von der Struktur nur vermutet werden.

**Tabelle 11:**

Verbindung	R <sup>1</sup>	A	B	% Inhib. Isomere	% Inhib. LTB <sub>4</sub>	% Inhib. 5-HETE
<b>50</b>	-CO-CH <sub>3</sub>	-C=O	-CH=CH-	n.b.	46	34
<b>51b</b>	-CO-CH <sub>3</sub>	-C=O	-CH <sub>2</sub> -CH-CN	0	0	0
<b>52</b>	H	-C=O	-CH <sub>2</sub> -CH-S-CH <sub>3</sub>	28	28	28
<b>54</b>	-CO-CH <sub>3</sub>	-C=O	Oxiran	0	0	0
<b>55</b>	H	-CH <sub>2</sub> -	Oxiran	n.b.	51	52

Für einige ausgewählte Chalconderivate konnten die für eine erste Beurteilung der dualinhibitorischen Fähigkeiten notwendigen Hemmaktivitäten gegenüber der Cyclooxygenase ermittelt werden, die in Tabelle 12 dokumentiert sind.

**Tabelle 12:**

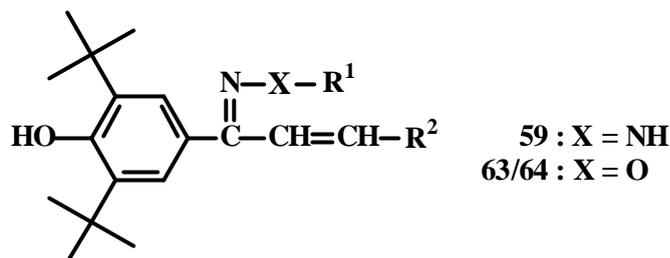
Verbindung	% Inhib. PGE <sub>2</sub>	% Inhib. PGF <sub>2a</sub>	% Inhib. TxB <sub>2</sub>
<b>8</b>	33	33	50
<b>16a</b>	66	70	100
<b>16b</b>	35	65	60
<b>24b</b>	55	66	100

Dabei zeigen alle einbezogenen Verbindungen eine COX-hemmende Aktivität, die allerdings unterschiedlich stark ausgeprägt ist. Die Substanzen mit Carboxyphenyl- und 3-Thienylrest (**16a**, **24b**) lagen am besten mit einer 100%igen TxB<sub>2</sub>-Hemmung. Die Veresterung der Carboxylgruppe verringerte die COX-Hemmung (**16b**), was mit dem Erkenntnissen aus der 5-LOX-Testung konform geht und **16a** als sehr gute dualinhibitorisch wirksame Struktur ausweist. Während das Phenylderivat **8** an beiden Enzymen nur eine mittelmäßige Aktivität erkennen läßt, führt der Austausch des Phenylringes durch einen 3-Thienylring zu einem hoch potenten COX-Hemmer mit geringerer Wirkung auf die 5-LOX.

Diese Daten sprechen für eine gute Eignung dieser Verbindungsklasse als duale COX-/LOX-Hemmer. Für eine profunde Beurteilung sind weitere Untersuchungen erforderlich, wobei angesichts der Entdeckung der zwei Isoformen der COX eine Testung der COX-2-Inhibition von besonderem Interesse wäre.

### 5.1.3. Hydrazone und Ketoxime

**Tabelle 13:**

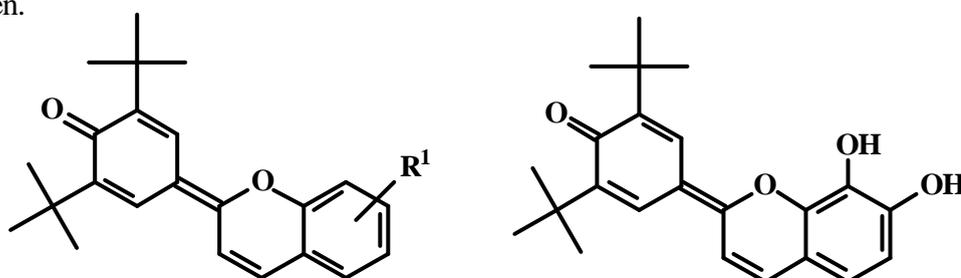


Verbindung	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	% Inhib. Isomere	% Inhib. LTB <sub>4</sub>	% Inhib. 5-HETE
<b>59a</b>	2-Pyridyl	Phenyl	0	0	0
<b>59b</b>	Phenyl	Phenyl	29	20	17
<b>59c</b>	2-Benzothiazolyl	Phenyl	n.b.	60	43
<b>59h</b>	Phenyl	4-Pyridyl	n.b.	40	41
<b>63a</b>	H (E-Form)	Phenyl	n.b.	64	78
<b>63b</b>	H (Z-Form)	Phenyl	n.b.	89	72
<b>64</b>	CH <sub>3</sub>	Phenyl	n.b.	61	64

Innerhalb der Arylhydrazone-Reihe ist ein Aktivitätszuwachs mit zunehmender Größe des Substituenten am Stickstoff festzustellen, der mit der 2-Benzothiazolylverbindung **59c** einen mittleren Wert erreicht. Im Vergleich deutlich besser wirksam sind die Ketoxime, wobei interessanterweise das (Z)-konfigurierte Derivat **63b** die Spitzenposition einnimmt. Möglicherweise ist die spezielle räumliche Anordnung dieses Moleküls (s. Kap. 4.3.2.) für eine Wechselwirkung mit dem Enzym besonders prädestiniert.

### 5.1.4. Cyclisierungsprodukte

Strukturbedingt gute Ergebnisse ließen die Chromene **33** erwarten, die in Tabelle 14 aufzeigt werden.



- 33a : R<sup>1</sup> = H**  
**33b : R<sup>1</sup> = 8-OH**  
**33c : R<sup>1</sup> = 7-OH**  
**33d : R<sup>1</sup> = 6-OH**

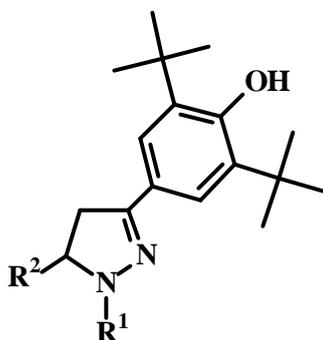
**33e**

**Tabelle 14:**

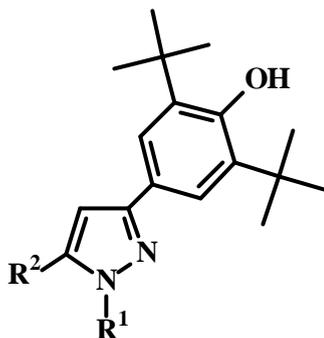
Verbindung	% Inhib. Isomere	% Inhib. LTB <sub>4</sub>	% Inhib. 5-HETE
<b>33a</b>	n.b.	74	57
<b>33b</b>	67	58	n.b.
<b>33c</b>	n.b.	97	89
<b>33d</b>	94	86	69
<b>33e</b>	100	91	95

Alle Produkte dieser Art hemmen die 5-LOX in hohem bis sehr hohem Maße und verkörpern damit eine völlig neuartige Klasse potenter Inhibitoren. Besonders hervorzuheben sind die Verbindungen **33c** und **33e** mit einer annähernd 100%igen Hemmung des Targetenzym. Die Bildung von Radikalen als postuliertem Wirkungsmechanismus kann bei diesen beiden dank der Tautomeriefähigkeit an mehreren Positionen erfolgen, zudem erhöht sich die Anzahl der Stabilisierungsmöglichkeiten, was augenscheinlich das Hemmpotential deutlich positiv beeinflusst.

Als zweite große Gruppe möglicher heterocyclischer LOX-Inhibitoren wurden die 4,5-Dihydropyrazol- (Tabelle 15) und Pyrazolderivate (Tabelle 16) systematisch untersucht.

**Tabelle 15:**

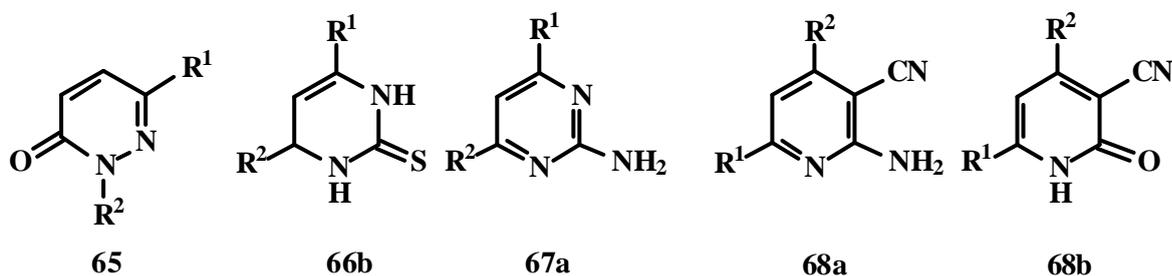
Verbindung	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	% Inhib. Isomere	% Inhib. LTB <sub>4</sub>	% Inhib. 5-HETE
<b>60a</b>	2-Pyridyl	Phenyl	n.b.	45	59
<b>60b</b>	Phenyl	Phenyl	45	23	28
<b>60c</b>	2-Benzothiazolyl	Phenyl	n.b.	0	18
<b>60d</b>	H	Phenyl	n.b.	80	92
<b>60e</b>	H	4-Pyridyl	n.b.	83	82
<b>60f</b>	H	3-Pyridyl	n.b.	35	57
<b>60g</b>	H	2-Pyridyl	n.b.	100	97
<b>60h</b>	Phenyl	4-Pyridyl	n.b.	58	64
<b>60i</b>	Phenyl	3-Pyridyl	n.b.	33	30
<b>60j</b>	Phenyl	2-Pyridyl	n.b.	59	85
<b>61a</b>	Phenyl	H	n.b.	51	66
<b>61b</b>	Acetyl	H	n.b.	77	80

**Tabelle 16:**

Verbindung	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	% Inhib. Isomere	% Inhib. LTB <sub>4</sub>	% Inhib. 5-HETE
<b>62a</b>	Phenyl	H	47	32	n.b.
<b>62b</b>	Phenyl	Phenyl	54	49	48
<b>62c</b>	H	H	n.b.	55	72
<b>62d</b>	H	Phenyl	n.b.	75	88

Die Auswertung der Daten läßt eine klare Abstufung der Wirkintensität in Abhängigkeit vom Substitutionsmuster, insbesondere am N<sup>1</sup>, erkennen. Diese sinkt mit zunehmender Größe des dort gebundenen Restes R<sup>1</sup> dramatisch ab (**60a-60d**, **61a/b**), die N<sup>1</sup>-unsubstituierten Strukturen (**60d-60g**) waren deutlich bevorzugt. Die Art des Substituenten R<sup>2</sup> in 5-Stellung hat demgegenüber einen geringeren Einfluß mit Abweichung des 3-Pyridylrestes, der sich in jedem Fall nachteilig auswirkte. Bei der Aromatisierung zu den Pyrazolen **62** bleibt die Überlegenheit eines Wasserstoffs am N<sup>1</sup> erhalten, ansonsten traten aber keine wesentlichen Veränderungen der Aktivität ein, so daß die Reihe auf diese exemplarischen Vertreter beschränkt wurde. Insgesamt ist damit die Hälfte der neu synthetisierten Substanzen gleich oder erheblich besser wirksam als das als Vergleichssubstanz und Leitstruktur etablierte 4,5-Dihydropyrazolderivat BW 755 C, die andere Hälfte schlechter.

Aus Gründen der Vollständigkeit und der zum Teil beachtlichen Ergebnisse sollen auch die erhaltenen 6-gliedrigen Stickstoffheterocyclen in dieser Betrachtung nicht fehlen, obwohl die große Variabilität der Strukturen systematische Aussagen wie bei den Pyrazolen nicht zuläßt. Einen Überblick über die Hemmdaten vermittelt Tabelle 17. In den nachfolgenden Strukturformeln steht R<sup>1</sup> jeweils für den 3,5-Di-tert.-butyl-4-hydroxyphenyl- und R<sup>2</sup> für einen Phenylrest.



**Tabelle 17:**

<b>Verbindung</b>	<b>% Inhib. Isomere</b>	<b>% Inhib. LTB<sub>4</sub></b>	<b>% Inhib. 5-HETE</b>
<b>65</b>	98	49	84
<b>66b</b>	n.b.	100	83
<b>67a</b>	n.b.	80	100
<b>68a</b>	n.b.	65	76
<b>68b</b>	n.b.	42	98

Trotz der geringen Datenmenge kann eindeutig die Pyrimidinstruktur als Favorit resümiert und für eine eventuelle weitere Bearbeitung als vielversprechendste vorgeschlagen werden.

Abschließend sei nochmals darauf hingewiesen, daß sämtliche der vorgestellten Testergebnisse zur Beeinflussung der Enzyme der Arachidonsäurekaskade anhand der prozentualen Hemmwerte in erster Linie der Erkennung wichtiger Tendenzen für die Synthese dienen, für die Aufstellung von Struktur-Wirkungsbeziehungen jedoch nur erste Anhaltspunkte geben konnten, die mittels Bestimmung von IC<sub>50</sub>-Werten abgesichert werden sollten.

## **5.2. Cancerostatische Wirkung**

Während die Charakterisierung der Hemmung der AA-abbauenden Enzyme durch am eigenen Institut vorhandene Modellsysteme ermöglicht wurde, erfolgte die Überprüfung auf eine Beeinflussung des Wachstums von Krebszellen in Zusammenarbeit mit dem National Cancer Institute des U.S. Department of Health and Human Services, welches insgesamt 15 der in dieser Arbeit beschriebenen Substanzen für ein Screening auswählte. Davon gehören 8 zur Gruppe der 3',5'-Di-tert.-butyl-4'-hydroxychalcone, bei den verbleibenden 7 handelt es sich um die Chromene **33** (ausgenommen **33b**), das Isobenzofuranonderivat **36** und die 4,5-Dihydropyrazole **60b** und **60d**.

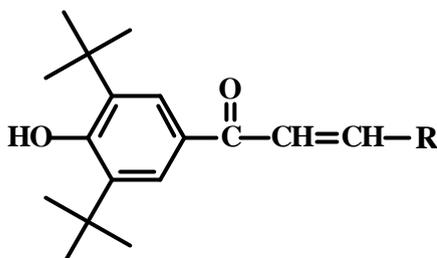
Das angewendete stufenweise Screening soll an dieser Stelle kurz skizziert werden:

1. Stufe: Einteilung in aktive und inaktive Substanzen nach Testung der Wachstumshemmung an drei Krebszelllinien (Lungen-, Brust-, ZNS-Krebs)
2. Stufe: Testung an insgesamt 59 Zelllinien unterschiedlicher Krebsarten und Ermittlung von Wirkungsparametern wie GI<sub>50</sub> und LC<sub>50</sub> (Muster eines Datenblattes im Anhang)
3. Stufe: 3a) Wiederholung von Stufe 2  
3b) Begutachtung durch eine Expertenkommission
4. Stufe: erster in vivo-Test im „Hollow Fiber Assay“ mit 12 humanen Tumorzelllinien, die auf Polyvinylfasern aufgebracht und Mäusen implantiert werden, die Gabe der Testsubstanz erfolgt in zwei unterschiedlichen Dosierungen an je 4 Tagen durch Injektion

Die Assay-Auswertung (Bestimmung der Zellmasse in den Fasern im Vergleich zum Ausgangswert) und weitere Evaluierung wird mit Hilfe eines Punktesystem durchgeführt.

Da alle für die in vivo-Testung (Stufe 4) selektierten Substanzen zur Gruppe der Chalone gehörten, sind diese noch einmal detailliert mit der erreichten Screeningstufe in Tabelle 18 aufgeführt.

**Tabelle 18:**



Verbindung	R	Stufe		
		3a	3b	4
<b>12a</b>	3,4-Dimethoxyphenyl	x		
<b>21d</b>	2,6-Dichlorphenyl	x		
<b>23a</b>	4-Dimethylaminophenyl		x	
<b>23b</b>	4-Diethylaminophenyl			x
<b>26</b>	Pyrazol-3-yl			x
<b>28</b>	5-[2,3-Dihydrobenzo(b)-furyl]			x
<b>29</b>	3,4-Methylenedioxyphenyl	x		
<b>40</b>	2-Phenylstyryl	x		

Von den drei in vivo überprüften Substanzen zeigte Verbindung **26** die vielversprechendsten Resultate. Bei der derzeit laufenden Auslese für weitere Testungen durch die Expertenkommission werden jedoch noch eine Reihe weiterer Kriterien berücksichtigt (Struktur, Wirkungsmechanismus etc.), so daß alle Verbindungen aus den Stufen 3b) und 4) mögliche Kandidaten dafür darstellen.

Interessanterweise offenbarte sich das Pyrazol **26** auch als potenter Lipoxygenaseinhibitor (Tabelle 8), eine Verbindung zwischen COX-/LOX-Hemmung und cancerostatischer Aktivität ist in diesem frühen Stadium der Untersuchungen aber selbstverständlich rein spekulativ. Sollte sich die Substanz weiterhin bewähren, besteht darin jedoch ein erwägenswerter Ansatz zur Aufklärung des Wirkungsmechanismus.

## **6. Zusammenfassung**

Ausgehend von der in zahlreichen Publikationen nachgewiesenen dualinhibitorischen Aktivität von BHT-Derivaten gegenüber COX und LOX sollte eine neuartige Substanzklasse entwickelt und systematisch untersucht werden, die neben dem 3,5-Di-tert.-butyl-4-hydroxyphenylrest eine dazu  $\beta$ - $\gamma$ -ständige Doppelbindung als besonderes Merkmal enthält. Zur Verwirklichung dieser Zielstellung wurde zunächst eine Reihe von 1-(3,5-Di-tert.-butyl-4-hydroxyphenyl)-2-propenonen (Chalconen) mit einem 3-Aryl- bzw. Hetarylsubstituenten durch Claisen-Schmidt-Kondensation synthetisiert. Die Umsetzung von aliphatischen Aldehyden gelang bis auf wenige Ausnahmen nicht, was auf eine ungenügende Reaktivität des 3',5'-Di-tert.-butyl-4'-hydroxyacetophenons zurückzuführen ist. Ein von der Norm abweichendes Verhalten zeigten Chalone mit einer 2-Hydroxy- oder 2-Carboxygruppe, die zu Chromenen bzw. einem Isobenzofuranon cyclisierten. Das Screening der Chalone auf 5-LOX-Hemmung erbrachte eine breite Differenzierung von totaler Inhibition bis zu völliger Wirkungslosigkeit. Erste Tests belegten auch eine COX(-1)-hemmende Komponente. Insgesamt konnte die Verknüpfung von 3,5-Di-tert.-butyl-4-hydroxyphenyl- und Chalconstruktur als sehr geeignete Kombination konstatiert werden, wie der Vergleich mit unterschiedlichen Derivaten, darunter den 3-(3,5-Di-tert.-butyl-4-hydroxyphenyl)-propenen, bewies. Diese sollten einen zur Arachidonsäure analogen Enzymangriff ermöglichen, erfüllten aber nicht die in sie gesetzten Aktivitätserwartungen. Ihre Synthese erfolgte hauptsächlich durch Reduktion der Carbonylfunktion. Die Aldolkondensation unter Einsatz des (3,5-Di-tert.-butyl-4-hydroxyphenyl)-acetaldehyds als Edukt bereitete große Schwierigkeiten, die Umsetzung in Form einer Wittig-Reaktion stellte sich als deutlich problemloser heraus und ist sicherlich noch ausbaufähig.

Die umfangreichen Untersuchungen zu den chemischen Eigenschaften und zur Reaktionsfähigkeit der 3',5'-Di-tert.-butyl-4'-hydroxychalone wurden mit sehr unterschiedlichen und teilweise überraschenden Ergebnissen abgeschlossen. Dabei stand das Strukturelement der  $\alpha$ - $\beta$ -ungesättigten Carbonylverbindung und die Beeinflussung durch das sterisch gehinderte Phenol im Mittelpunkt des Interesses. Während die Fähigkeit der Doppelbindung zur Isomerisierung (cis/trans) erhalten blieb, waren Additionsreaktionen an diese kaum realisierbar (Ausnahme: Methanthiol), was sich nur durch die Veresterung des Phenols oder Reduktion der Carbonylgruppe änderte. Ein sehr differenziertes Verhalten wurde auch bei den Cyclisierungsversuchen deutlich. Hydrazinderivate setzten sich ausnahmslos ohne Probleme zu den Pyrazolinen um, zum Teil über die Hydrazone als Zwischenprodukt. Mit Hydroxylamin wur-

de das Ketoxim erhalten, die Experimente zum Ringschluß resultierten lediglich in einer Konfigurationsänderung zum (Z)-Isomer. Die Synthese von Pyrimidinen und Pyridinen war nur in Einzelfällen über das Chalcon erfolgreich durchführbar.

Alle bei diesen Experimenten gewonnenen Substanzen wurden ebenfalls auf eine 5-LOX-Hemmung hin überprüft. Dabei kristallisierten sich die N<sup>1</sup>-unsubstituierten Pyrazolderivate und die Pyrimidinstruktur als Favoriten heraus.

Gemeinsames Merkmal der überwiegenden Mehrzahl der Reaktionen mit den unterschiedlichen Derivaten des 2,6-Di-tert.-butylphenols waren die sehr langen Reaktionszeiten und eine trotzdem oftmals unvollständige Umsetzung unter Bildung zahlreicher Nebenprodukte, was bei der Aufarbeitung große Mühe bereitete und auch auf die Ausbeuten nicht ohne negative Auswirkung blieb. Der Erfolg einer Umsetzung war dabei ebenso schwer voraussagbar wie die spätere antiinflammatorische Wirksamkeit, die auch nach Ansicht anderer Autoren [74, 146] bei dieser Substanzklasse stets nur durch die praktische Testung ermittelt werden kann. Daß sich die Beschäftigung mit dieser besonderen Struktur dennoch lohnt und auch weiterhin umfangreiche Perspektiven bietet, soll die vorliegende Arbeit verdeutlichen, nicht zuletzt auch angesichts des hierin erstmals festgestellten cancerostatischen Potentials der 3',5'-Di-tert.-butyl-4'-hydroxychalcone.

## **7. Präparativer Teil**

### **7.1. Allgemeine Angaben**

Für die Bestimmung der Schmelzbereiche wurde ein Heitztischmikroskop nach Kofler verwendet. Die angegebenen Werte sind unkorrigiert.

Zur Dünnschichtchromatographie kamen DC-Alufohlen der Firma Machery & Nagel (Alugram<sup>®</sup> SIL G/UV<sub>254</sub>) zum Einsatz, die entsprechend den jeweiligen Erfordernissen in folgenden Laufmitteln entwickelt wurden:

- |                                  |        |
|----------------------------------|--------|
| 1. Toluol/Ethylacetat/Essigsäure | 90:5:5 |
| 2. Benzol/Methanol               | 80:20  |
| 3. Hexan/Diethylether            | 50:50  |
| 4. Dichlormethan                 |        |

Die Detektion erfolgte durch UV-Licht (254 und 365 nm) und in der Iodkammer.

Säulenchromatographische Trennungen wurden auf Kieselgel 60 (0,04-0,063 µm) der Firma Merck durchgeführt, die Eluenten sind bei den jeweiligen Versuchen angegeben.

Für HPLC-Untersuchungen stand ein Lachrom-Gerät von Merck/Hitachi mit einer RP-18-Säule und UV-photometrischer Detektion zur Verfügung, für die Gaschromatographie mit massenspektrometrischer Auswertung ein HP 5890 von Hewlett Packard mit einer DB 5-Säule.

Die elementaranalytischen Bestimmungen übernahm ein LECO-Analysenautomat im automatischen Mikroverfahren für Kohlenstoff, Wasserstoff, Stickstoff und Schwefel. Halogene wurden im Halbmikroverfahren titrimetrisch bestimmt.

Zur Ermittlung der spektroskopischen Daten dienten folgende Geräte:

- NMR: WP 200 der Firma Bruker (200, 400, 500 MHz); Lösungsmittel: CDCl<sub>3</sub> (wenn nicht anders angegeben)

Bei der Strukturzuordnung stehen die Abkürzungen „Ph“ stets für den 3,5-Di-tert.-butyl-4-hydroxyphenylrest und „Ar“ bzw. „Hetar“ für die anderen Aromaten.

- MS: AMD 402 der Firma AMD Inteda (70 eV)
- UV: HP 8452 A Dioden-Array-Spektrophotometer
- IR: IFS 28 der Firma Bruker; als KBr-Preßling (KBr) oder Reinstoff bei photoakustischem Meßprinzip (PA)

Die Auswahl der Verfahren richtete sich nach den zur Charakterisierung der Substanzen notwendig scheinenden Informationen.

Die Röntgenkristallstrukturanalysen entstanden mit Hilfe eines Stoe-Stadi 4 Diffraktometers.

## **7.2. Synthese der Chalcone und abgeleiteter Verbindungen**

### **7.2.1. Ausgangsstoffe zur Synthese der Chalcone**

#### **3',5'-Di-tert.-butyl-4'-hydroxyacetophenon 7a [95]**



Zu einer Lösung von 68,1 g (0,33 mol) 2,6-Di-tert.-butylphenol in 28,5 ml Eisessig tropft man unter Kühlung mit Eiswasser langsam 69,5 ml (0,5 mol) frisch destilliertes Trifluoressigsäureanhydrid zu, wobei sich der Ansatz von rosa nach dunkelbraun verfärbt und sich ein weißer Niederschlag bildet. Nach einstündigem Nachrühren läßt man über Nacht stehen, verdünnt mit Chloroform und neutralisiert mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung. Die organische Phase wird mehrmals mit Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Der nach Entfernung des Lösungsmittels verbleibende Rückstand kristallisiert im Kühlschrank zu einem rosa gefärbten Feststoff, der aus Tetrachlormethan umkristallisiert wird. Als Produkt erhält man weiße Nadeln.

Ausbeute: 50,2 g (61 %)      Fp: 150-152 °C (Subl.; Lit. 150-151 °C)

Analysen: ber. %    gef. %      ber. %    gef. %

          C 77,38    77,21      H 9,74      9,59

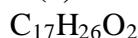
<sup>1</sup>H-NMR:  $\delta = 1,45$  (s, 18 H, tert. CH<sub>3</sub>),  $2,53$  (s, 3 H, CH<sub>3</sub>),  $5,69$  (s, 1 H, OH),  $7,82$  (s, 2 H, Ph)

<sup>13</sup>C-NMR:  $\delta = 26,16; 30,05; 34,28; 126,14; 129,28; 135,87; 158,54; 197,79$

MS m/z (%): 248 (26) [M<sup>+</sup>], 233 (100), 205 (20)

IR (PA; WZ in cm<sup>-1</sup>): 3581, 2960, 1661, 1586, 1424, 1356, 1302, 1235, 1134

#### **1-(3,5-Di-tert.-butyl-4-hydroxyphenyl)-propan-1-on 7b**



Es wird analog zu obiger Vorschrift gearbeitet unter Verwendung von 41,3 g (0,2 mol) 2,6-Di-tert.-butylphenol, 30 ml Propionsäure und 55,8 ml (0,4 mol) Trifluoressigsäureanhydrid. Die Substanz kristallisiert als weißer Feststoff.

Ausbeute: 13,0 g (25 %)      Fp: 137-138 °C (Subl.; Lit. [179] 136 °C)

Analysen: ber. %    gef. %      ber. %    gef. %

          C 77,82    77,54      H 9,99      9,77

<sup>1</sup>H-NMR:  $\delta = 1,20$  (t, 3 H, CH<sub>3</sub>),  $1,45$  (s, 18 H, tert. CH<sub>3</sub>),  $2,93$  (q, 2 H, CH<sub>2</sub>),  $5,66$  (s, 1 H, OH),  $7,84$  (s, 2 H, Ph)

MS m/z (%): 262 (15) [M<sup>+</sup>], 247 (10), 233 (100)

**1-(3,5-Di-tert.-butyl-4-hydroxyphenyl)-2-phenylethanon 7c**C<sub>22</sub>H<sub>28</sub>O<sub>2</sub>

In Anlehnung an [97] wird eine Mischung von 22,7 ml (0,18 mol) Phenylelessigsäure, 33,5 ml (0,24 mol) Trifluoressigsäureanhydrid und 3,4 ml (0,06 mol) Phosphorsäure eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt und anschließend unter Kühlung mit Wasser tropfenweise mit einer Lösung von 24,7 g (0,12 mol) 2,6-Di-tert.-butylphenol in 25 ml Acetonitril versetzt. Die Weiterverarbeitung erfolgt wie bei **7a**, der nach dem Abziehen des Chloroforms verbleibende Rückstand wird mit Hexan gewaschen und zweimal aus Heptan umkristallisiert.

Ausbeute: 24,5 g (62 %)      Fp: 129-130 °C (Subl.; Lit. [180] 129-130 °C)

Analysen: ber. %    gef. %      ber. %    gef. %

          C 81,44    81,25      H 8,70      8,62

<sup>1</sup>H-NMR: δ = 1,43 (s, 18 H, tert. CH<sub>3</sub>), 4,20 (s, 2 H, CH<sub>2</sub>), 5,68 (s, 1 H, OH), 7,21-7,31 (m, 5 H, Ar), 7,82 (s, 2 H, Ph)

MS m/z (%): 324 (3) [M<sup>+</sup>], 233 (100), 91 (14), 57 (10)

**4-(2-Chinolylmethoxy)-benzaldehyd [99]**C<sub>17</sub>H<sub>13</sub>NO

9,2 g (0,066 mol) gepulvertes wasserfreies Kaliumcarbonat und 3,66 g (0,03 mol) 4-Hydroxybenzaldehyd in 55 ml Dimethylformamid werden auf 90 °C erhitzt. Nach Zugabe einer Suspension von 6,42 g (0,03 mol) 2-Chlormethylchinolin-HCl in 20 ml Dimethylformamid hält man 6 Stunden bei dieser Temperatur. Nach dem Abkühlen wird die Lösung filtriert, der Filterkuchen mehrmals gewaschen und die vereinigten Filtrate im Vakuum vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wird in 250 ml Ethylacetat aufgenommen, mit 1 N NaOH und Wasser gewaschen und zur Trockne eingengt. Den erhaltenen Feststoff reinigt man durch Umkristallisation aus Ligroin/Ethylacetat, so daß gelb-orange Kristalle erhalten werden. Durch Einengen der Mutterlauge kann man eine zweite Fraktion in ausreichender Reinheit gewinnen.

Ausbeute: 5,9 g (75 %)      Fp: 79-82 °C (Lit. 81-82 °C)

Analysen: ber. %    gef. %      ber. %    gef. %      ber. %    gef. %

          C 77,55    77,16      H 4,98      5,22      N 5,32      5,26

<sup>1</sup>H-NMR: δ = 5,48 (s, 2 H, CH<sub>2</sub>O), 7,12-7,16 (dd, 2 H, Ar), 7,55-7,85 (m, 6 H, Ar u. Hetar), 8,10-8,23 (dd, 2 H, Hetar), 9,88 (s, 1 H, CHO)

MS m/z (%): 263 (35) [M<sup>+</sup>], 142 (100), 115 (25)

## **7.2.2. Darstellung durch Aldolkondensation mit Aldehyden**

Für diese Aufgabenstellung wurden hauptsächlich zwei Methoden (Kap.3.2.) verwendet. Die jeweils ausgewählte und eventuelle Abweichungen hiervon sind bei den entsprechenden Verbindungen angegeben.

### Methode a) [76]:

4,5 g (0,018 mol) 3',5'-Di-tert.-butyl-4'-hydroxyacetophenon **7a** werden in 200 ml mit HCl-gesättigtem Ethanol gelöst und mit 0,021 mol des entsprechenden Aldehyds (bei festen Aldehyden als Lösung in 40 ml Ethanol) versetzt, worauf rasch ein Farbumschlag von orange nach tiefrot erfolgt. Die Lösung wird bei Raumtemperatur gerührt und dabei das Fortschreiten der Reaktion dünnschichtchromatographisch verfolgt. Ist diese beendet, gießt man in ein Gemisch aus Eis und Wasser (ca. 1:1). Bildet sich ein gut abtrennbarer Feststoff, wird dieser abgesaugt. Anderenfalls extrahiert man mehrmals mit Ether, wäscht die organische Phase mit Wasser, trocknet über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> und entfernt das Lösungsmittel. Das auf diese Weise erhaltene Rohprodukt wird durch Umkristallisation aus einem geeigneten Lösungsmittel (eventuell unter Zusatz von Aktivkohle) gereinigt.

### Methode b) [98]:

In 30 ml wasserfreiem tert.-Butanol werden zuerst 1,7 g (0,015 mol) Kalium-tert.-butylat, danach 2,5 g (0,01 mol) 3',5'-Di-tert.-butyl-4'-hydroxyacetophenon **7a** unter intensivem Rühren gelöst. Der Ansatz wird im Ölbad auf eine Temperatur von 70 °C (Badtemperatur) gebracht und die gleiche Stoffmenge des entsprechenden Aldehyds zugegeben. Diese von [98] abweichende Vorgehensweise der Aldehydzugabe zur bereits erwärmten Lösung erwies sich hinsichtlich der Ausbeute als vorteilhaft. Man hält in der Regel etwa vier Stunden bei dieser Temperatur (DC-Kontrolle) und läßt dann über Nacht abkühlen. Nach dem Eingießen in Eis/Wasser analog a) säuert man mit konzentrierter Salzsäure an. Die weitere Aufarbeitung wird ebenfalls in gleicher Weise wie bei a) durchgeführt.

Bei empfindlichen Aldehyden ist das Arbeiten unter Schutzgas zu empfehlen.

### **1-(3,5-Di-tert.-butyl-4-hydroxyphenyl)-3-phenyl-2-propenon **8****

C<sub>23</sub>H<sub>28</sub>O<sub>2</sub>

Methode: a) und b); schwach gelbe Kristalle aus Heptan

Ausbeute: a): 3,3 g (55 %)      Ep: 182-183 °C (Subl.; Lit. [181] 176-177 °C)

b): 1,8 g (54 %)      183-184 °C (Subl.)

Analysen: ber. %    gef. %      ber. %    gef. %

C 82,10    81,92      H 8,39      8,52

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1,48$  (s, 18 H, tert.  $\text{CH}_3$ ), 5,73 (s, 1 H, OH), 7,38-7,42 (m, 3 H, Ar), 7,50 (d, 1 H,  $J = 15,71$ ,  $\text{CH}=\text{CH}$ ), 7,60-7,65 (m, 2 H, Ar), 7,77 (d, 1 H,  $J = 15,71$ ,  $\text{CH}=\text{CH}$ ), 7,90 (s, 2 H, Ph)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta = 1,48$  (s, 18 H, tert.  $\text{CH}_3$ ), 7,41-7,49 (m, 3 H, Ar), 7,65 (d, 1 H,  $J = 15,83$ ,  $\text{CH}=\text{CH}$ ), 7,71-7,92 (m, 3 H, Ar u.  $\text{CH}=\text{CH}$ ), 7,94 (s, 2 H, Ph)

$^{13}\text{C-NMR}$ :  $\delta = 30,10; 34,35; 122,53; 126,39; 128,38; 129,00; 130,08; 130,26; 135,41; 136,05; 143,66; 158,50; 190,01$

MS m/z (%): 336 (55) [ $\text{M}^+$ ], 321 (100), 293 (18), 279 (18), 233 (6), 167 (20), 149 (40), 131 (33), 103 (12), 57 (17)

IR (KBr; WZ in  $\text{cm}^{-1}$ ): 3511, 2967, 1653, 1599, 1332, 1209, 1097, 765

**1-(3,5-Di-tert.-butyl-4-hydroxyphenyl)-3-(4-hydroxyphenyl)-2-propenon 9a**  
 $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{O}_3$

Methode: a); rosa Kristalle aus Ethanol/Wasser

Ausbeute: 5,3 g (84 %)      Fp: 179-181 °C (Subl.; Lit. [182] 168-170 °C)

Analysen: ber. %    gef. %      ber. %    gef. %  
                   C 78,38    77,92      H 8,01    8,12

$^1\text{H-NMR}$ :  $\delta = 1,47$  (s, 18 H, tert.  $\text{CH}_3$ ), 5,73 (s, 1 H, OH), 6,17 (s, 1 H, OH), 6,89 (d, 2 H,  $J = 8,71$ , Ar), 7,38 (d, 1 H,  $J = 15,54$ ,  $\text{CH}=\text{CH}$ ), 7,52 (d, 2 H,  $J = 8,62$ , Ar), 7,75 (d, 1 H,  $J = 15,54$ ,  $\text{CH}=\text{CH}$ ), 7,90 (s, 2 H, Ph)

MS m/z (%): 352 (81) [ $\text{M}^+$ ], 337 (100), 295 (29), 147 (31)

**1-(3,5-Di-tert.-butyl-4-hydroxyphenyl)-3-(3,4-dihydroxyphenyl)-2-propenon 9b**  
 $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{O}_4$

Methode: a); gelbe Kristalle aus Heptan/Ethylacetat

Ausbeute: 1,7 g (26 %)      Fp: Zers. ab 189 °C

Analysen: ber. %    gef. %      ber. %    gef. %  
                   C 74,97    74,77      H 7,66    7,73

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta = 1,47$  (s, 18 H, tert.  $\text{CH}_3$ ), 6,81 (d, 1 H,  $J = 8,14$ , Ar), 7,03-7,18 (m, 2 H, Ar), 7,43 (d, 1 H,  $J = 15,54$ ,  $\text{CH}=\text{CH}$ ), 7,63 (d, 1 H,  $J = 15,47$ ,  $\text{CH}=\text{CH}$ ), 7,91 (s, 2 H, Ph)

MS m/z (%): 368 (95) [ $\text{M}^+$ ], 353 (100), 311 (40), 163 (40)

UV-Maxima (nm,  $\text{CH}_3\text{OH}$ ): 364, 292, 226

**1,3-Bis-(3,5-di-tert.-butyl-4-hydroxyphenyl)-2-propenon 10**C<sub>31</sub>H<sub>44</sub>O<sub>3</sub>

Methode: a) unter Verwendung von Methanol statt Ethanol und jeweils 0,01 mol der Edukte;  
beige Stäbchen aus Hexan

Ausbeute: 3,4 g (73 %)      Fp: 151-156 °C (Lit. [181] 149 °C)

Analysen: ber. %    gef. %      ber. %    gef. %

C 80,13    80,33      H 9,54      9,94

<sup>1</sup>H-NMR: δ = 1,47 (s, 18 H, tert. CH<sub>3</sub>), 1,49 (s, 18 H, tert. CH<sub>3</sub>), 5,53 (s, 1 H, OH), 5,70 (s, 1 H, OH), 7,35 (d, 1 H, J = 15,63, CH=CH), 7,48 (s, 2 H, Ph), 7,74 (d, 1 H, J = 15,55, CH=CH), 7,89 (s, 2 H, Ph)

MS m/z (%): 464 (100) [M<sup>+</sup>], 449 (50), 407 (32), 57 (20)

**1-(3,5-Di-tert.-butyl-4-hydroxyphenyl)-3-(3-ethoxy-4-hydroxyphenyl)-2-propenon 11**C<sub>25</sub>H<sub>32</sub>O<sub>4</sub>

Methode: a); gelber Feststoff aus Heptan

Ausbeute: 3,7 g (52 %)      Fp: 183-184 °C

Analysen: ber. %    gef. %      ber. %    gef. %

C 75,73    75,45      H 8,13      8,04

<sup>1</sup>H-NMR: δ = 1,47 (t, 21 H, tert. CH<sub>3</sub> u. CH<sub>3</sub>), 4,16 (q, 2 H, OCH<sub>2</sub>), 5,70 (s, 1 H, OH), 5,92 (s, 1 H, OH), 6,94 (d, 1 H, J = 8,27, Ar), 7,07-7,23 (m, 2 H, Ar), 7,32 (d, 1 H, J = 15,55, CH=CH), 7,68 (d, 1 H, J = 15,46, CH=CH), 7,87 (s, 2 H, Ph)

MS m/z (%): 396 (100) [M<sup>+</sup>], 381 (45), 368 (19), 339 (29), 191 (11), 57 (15)

**1-(3,5-Di-tert.-butyl-4-hydroxyphenyl)-3-(3,4-dimethoxyphenyl)-2-propenon 12a**C<sub>25</sub>H<sub>32</sub>O<sub>4</sub>

Methode: a); gelbe, feine Kristalle aus Hexan

Ausbeute: 3,0 g (42 %)      Fp: 94-101 °C

Analysen: ber. %    gef. %      ber. %    gef. %

C 75,73    75,66      H 8,13      8,07

<sup>1</sup>H-NMR: δ = 1,47 (s, 18 H, tert. CH<sub>3</sub>), 3,91 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 3,92 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 5,71 (s, 1 H, OH), 6,88 (d, 1 H, J = 8,20, Ar), 7,12 (d, 1 H, J = 1,95, Ar), 7,22 (dd, 1 H, J = 8,40 u. 1,95, Ar), 7,35 (d, 1 H, J = 15,62, CH=CH), 7,70 (d, 1 H, J = 15,62, CH=CH), 7,87 (s, 2 H, Ph)

MS m/z (%): 396 (100) [M<sup>+</sup>], 381 (55), 339 (25), 191 (36)

**1-(3,5-Di-tert.-butyl-4-hydroxyphenyl)-3-(4-ethoxyphenyl)-2-propenon 12b**C<sub>25</sub>H<sub>32</sub>O<sub>3</sub>Methode: a); gelb-orange Kristalle aus LigroinAusbeute: 5,3 g (77 %)      Fp: 164-167 °CAnalysen: ber. %    gef. %      ber. %    gef. %

C 78,91    78,65      H 8,48      8,54

<sup>1</sup>H-NMR: δ = 1,42 (t, 3 H, CH<sub>3</sub>), 1,48 (s, 18 H, tert. CH<sub>3</sub>), 4,06 (q, 2 H, OCH<sub>2</sub>), 5,70 (s, 1 H, OH), 6,91 (d, 2 H, J = 8,83, Ar), 7,38 (d, 1 H, J = 15,63, CH=CH), 7,57 (d, 2 H, J = 8,67, Ar), 7,74 (d, 1H, J = 15,55, CH=CH), 7,89 (s, 2 H, Ph)MS m/z (%): 380 (82) [M<sup>+</sup>], 365 (100), 352 (41), 323 (76), 233 (12), 175 (41), 147 (34), 119 (18), 57 (17)**1-(3,5-Di-tert.-butyl-4-hydroxyphenyl)-3-(4-hexyloxyphenyl)-2-propenon 12c**C<sub>29</sub>H<sub>40</sub>O<sub>3</sub>Methode: b); feine, gelbe Kristalle aus EthanolAusbeute: 2,2 g (50 %)      Fp: 94-101 °CAnalysen: ber. %    gef. %      ber. %    gef. %

C 79,77    79,85      H 9,23      9,27

<sup>1</sup>H-NMR: δ = 0,89 (t, 3 H, CH<sub>3</sub>), 1,28-1,85 (m, 8 H, CH<sub>2</sub>), 1,48 (s, 18 H, tert. CH<sub>3</sub>), 3,98 (t, 2 H, OCH<sub>2</sub>), 5,69 (s, 1 H, OH), 6,90 (d, 2 H, J = 8,79, Ar), 7,38 (d, 1 H, J = 15,63, CH=CH), 7,56 (d, 2 H, J = 8,60, Ar), 7,74 (d, 1 H, J = 15,62, CH=CH), 7,89 (s, 2 H, Ph)MS m/z (%): 436 (90) [M<sup>+</sup>], 421 (39), 379 (34), 233 (100), 57 (36)**1-(3,5-Di-tert.-butyl-4-hydroxyphenyl)-3-(4-dodecyloxyphenyl)-2-propenon 12d**C<sub>35</sub>H<sub>52</sub>O<sub>3</sub>Methode: b); weißer Feststoff aus EthanolAusbeute: 3,5 g (67 %)      Fp: 88-92 °CAnalysen: ber. %    gef. %      ber. %    gef. %

C 80,72    80,85      H 10,06    10,03

<sup>1</sup>H-NMR: δ = 0,86 (t, 3 H, CH<sub>3</sub>), 1,25-1,82 (m, 38 H, tert. CH<sub>3</sub> u. CH<sub>2</sub>), 3,98 (t, 2 H, OCH<sub>2</sub>), 5,69 (s, 1 H, OH), 6,90 (d, 2 H, J = 8,79, Ar), 7,37 (d, 1 H, J = 15,62, CH=CH), 7,56 (d, 2 H, J = 8,79, Ar), 7,74 (d, 1 H, J = 15,82, CH=CH), 7,88 (s, 2 H, Ph)MS m/z (%): 520 (100) [M<sup>+</sup>], 505 (26), 463 (28), 337 (22), 147 (26), 57 (18)

**4-[3-(3,5-Di-tert.-butyl-4-hydroxyphenyl)-3-oxopropenyl]-phenoxyessigsäureethylester**  
**13a** (als Hydrat) C<sub>27</sub>H<sub>34</sub>O<sub>5</sub> · 1 H<sub>2</sub>O

Methode: a) unter Verwendung von 2,5 g (0,01 mol) **7a** und 2,7 g (0,015 mol) 4-Formylphenoxyessigsäure; farblose Rechtecke aus Ethanol

Ausbeute: 1,5 g (33 %)      Fp: 53-58 °C

Analysen: ber. %    gef. %      ber. %    gef. %

C 71,03    70,92      H 7,95      7,89

<sup>1</sup>H-NMR: δ = 1,29 (t, 3 H, CH<sub>3</sub>), 1,48 (s, 18 H, tert. CH<sub>3</sub>), 4,24 (q, 2 H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4,65 (s, 2 H, OCH<sub>2</sub>CO), 5,70 (s, 1 H, OH), 6,93 (d, 2 H, J = 8,79, Ar), 7,39 (d, 1 H, J = 15,60, CH=CH), 7,57 (d, 2 H, J = 8,62, Ar), 7,73 (d, 1 H, J = 15,62, CH=CH), 7,88 (s, 2 H, Ph)

MS m/z (%): 438 (100) [M<sup>+</sup>], 423 (86), 381 (47), 351 (21), 233 (14), 159 (19), 57 (10)

**4-[3-(3,5-Di-tert.-butyl-4-hydroxyphenyl)-3-oxopropenyl]-phenoxyessigsäure 13b**  
 C<sub>25</sub>H<sub>30</sub>O<sub>5</sub>

Methode: Esterspaltung von 0,5 g (0,001 mol) **13a** durch 20minütiges Kochen am Rückfluß in 20 ml 10%iger ethanolischer Kaliumhydroxidlösung; gelblicher Feststoff

Ausbeute: 0,38 g (93 %)      Fp: Zers. ab 179 °C

Analysen: ber. %    gef. %      ber. %    gef. %

C 73,15    72,67      H 7,37      7,51

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD): δ = 1,47 (s, 18 H, tert. CH<sub>3</sub>), 4,70 (s, 2 H, OCH<sub>2</sub>CO), 7,00 (d, 2 H, J = 8,79, Ar), 7,54 (d, 1 H, J = 15,63, CH=CH), 7,68 (d, 2 H, J = 8,79, Ar), 7,71 (d, 1 H, J = 15,63, CH=CH), 7,92 (s, 2 H, Ph)

MS m/z (%): 410 (80) [M<sup>+</sup>], 395 (100), 353 (34), 233 (17), 205 (12), 159 (12), 57 (10)

**1-(3,5-Di-tert.-butyl-4-hydroxyphenyl)-3-(4-benzyloxyphenyl)-2-propenon 14**  
 C<sub>30</sub>H<sub>34</sub>O<sub>3</sub>

Methode: b); beige, wollige Kristalle aus Ethanol

Ausbeute: 3,0 g (68 %)      Fp: 120-122 °C

Analysen: ber. %    gef. %      ber. %    gef. %

C 81,41    81,16      H 7,74      7,79

<sup>1</sup>H-NMR: δ = 1,48 (s, 18 H, tert. CH<sub>3</sub>), 5,10 (s, 2 H, OCH<sub>2</sub>), 5,70 (s, 1 H, OH), 6,99 (d, 2 H, J = 8,79, Ar), 7,34-7,42 (m, 6 H, CH=CH u. Ar), 7,57 (d, 2 H, J = 8,59, Ar), 7,74 (d, 1 H, J = 15,43, CH=CH), 7,89 (s, 2 H, Ph)

MS m/z (%): 438 (100) [M<sup>+</sup>], 423 (86), 381 (47), 351 (21), 233 (14), 159 (19)

**3-[4-(2-Chinolylmethoxy)-phenyl]-1-(3,5-di-tert.-butyl-4-hydroxyphenyl)-2-propenon 15**  
 $C_{33}H_{35}NO_3$

Methode: a) mit  $\frac{1}{10}$  der üblichen Ansatzgröße; Feststoff in Dichlormethan gelöst und mit gesättigter  $NaHCO_3$ -Lösung gewaschen; gelbliche Nadeln aus Ethanol

Ausbeute: 0,4 g (45 %)      Fp: 146-149 °C

Analysen: ber. %    gef. %      ber. %    gef. %      ber. %    gef. %  
                   C 80,29    79,68      H 7,15      7,12      N 2,84      2,87

$^1H$ -NMR:  $\delta = 1,49$  (s, 18 H, tert.  $CH_3$ ), 5,57 (s, 2 H,  $OCH_2$ ), 5,72 (s, 1 H, OH), 7,09 (d, 2 H,  $J = 8,64$ , Ar), 7,40 (d, 1 H,  $J = 15,63$ ,  $\underline{CH=CH}$ ), 7,60 (d, 2 H,  $J = 8,83$ , Ar), 7,67-7,87 (m, 5 H,  $CH=CH$  u. Hetar), 7,90 (s, 2 H, Ph), 8,30 (t, 2 H, Hetar)

MS m/z (%): 493 (98) [ $M^+$ ], 478 (23), 337 (27), 143 (100), 57 (22)

**4-[3-(3,5-Di-tert.-butyl-4-hydroxyphenyl)-3-oxopropenyl]-benzoesäure 16a**  
 $C_{24}H_{28}O_4$

Methode: Esterspaltung von 0,5 g (0,0012 mol) **16b** durch 15minütiges Kochen am Rückfluß in 20 ml 10%iger ethanolischer Kaliumhydroxidlösung; gelbe Nadeln aus Ethanol/Wasser

Ausbeute: 0,37 g (76 %)      Fp: Zers. ab 164 °C

Analysen: ber. %    gef. %      ber. %    gef. %  
                   C 75,76    75,26      H 7,42      7,47

$^1H$ -NMR:  $\delta = 1,48$  (s, 18 H, tert.  $CH_3$ ), 5,78 (s, 1 H, OH), 7,59 (d, 1 H,  $J = 15,75$ ,  $\underline{CH=CH}$ ), 7,72 (d, 2 H,  $J = 8,34$ , Ar), 7,79 (d, 1 H,  $J = 15,75$ ,  $CH=CH$ ), 7,91 (s, 2 H, Ph), 8,15 (d, 2 H,  $J = 8,22$ , Ar)

MS m/z (%): 380 (100) [ $M^+$ ], 365 (87), 337 (15), 175 (21), 103 (11)

**4-[3-(3,5-Di-tert.-butyl-4-hydroxyphenyl)-3-oxopropenyl]-benzoesäuremethylester 16b**  
 $C_{25}H_{30}O_4$

Methode: a) unter Verwendung von Methanol statt Ethanol; gelbe Kristalle aus Ligroin

Ausbeute: 1,1 g (16 %)      Fp: 150-152 °C

Analysen: ber. %    gef. %      ber. %    gef. %  
                   C 76,11    76,34      H 7,66      7,61

$^1H$ -NMR:  $\delta = 1,48$  (s, 18 H, tert.  $CH_3$ ), 3,92 (s, 3 H,  $OCH_3$ ), 5,76 (s, 1 H, OH), 7,56 (d, 1 H,  $J = 15,67$ ,  $\underline{CH=CH}$ ), 7,67 (d, 2 H,  $J = 8,47$ , Ar), 7,77 (d, 1 H,  $J = 15,71$ ,  $CH=CH$ ), 7,90 (s, 2 H, Ph), 8,06 (d, 2 H,  $J = 8,38$ , Ar)

MS m/z (%): 394 (44) [ $M^+$ ], 379 (100), 189 (13), 160 (15), 57 (16)

**4-[3-(3,5-Di-tert.-butyl-4-hydroxyphenyl)-3-oxopropenyl]-benzoesäureethylester 16c**  
 $C_{26}H_{32}O_4$

Methode: a) unter Verwendung von 4-Carboxybenzaldehyd; gelb-grüne Kristalle aus Ligroin

Ausbeute: 1,5 g (26 %)      Fp: 144-147 °C

Analysen: ber. %    gef. %      ber. %    gef. %

C 76,44    76,41      H 7,90      7,88

$^1H$ -NMR:  $\delta$  = 1,38 (t, 3 H,  $CH_3$ ), 1,47 (s, 18 H, tert.  $CH_3$ ), 4,37 (q, 2 H,  $OCH_2$ ), 5,76 (s, 1 H, OH), 7,56 (d, 1 H,  $J = 15,78$ ,  $\underline{CH=CH}$ ), 7,66 (d, 2 H,  $J = 8,22$ , Ar), 7,76 (d, 1 H,  $J = 15,71$ ,  $\underline{CH=CH}$ ), 7,90 (s, 2 H, Ph), 8,06 (d, 2 H,  $J = 8,14$ , Ar)

MS m/z (%): 408 (51) [ $M^+$ ], 393 (100), 380 (14), 131 (14), 57 (13)

**4-[3-(3,5-Di-tert.-butyl-4-hydroxyphenyl)-3-oxopropenyl]-benzoesäurebutylester 16d**  
 $C_{28}H_{36}O_4$

Methode: durch Erhitzen von 1,0 g (0,0025 mol) **16b** in 11 ml n-Butanol unter Zusatz von einigen Tropfen konzentrierter Schwefelsäure; rosa, wollige Kristalle aus Ligroin

Ausbeute: 0,7 g (64 %)      Fp: 153-157 °C

Analysen: ber. %    gef. %      ber. %    gef. %

C 77,03    76,89      H 8,31      8,24

$^1H$ -NMR:  $\delta$  = 0,97 (t, 3 H,  $CH_3$ ), 1,37-1,56 (m, 20 H,  $CH_2$  u. tert.  $CH_3$ ), 1,68-1,78 (m, 2 H,  $CH_2$ ), 4,33 (t, 2 H,  $OCH_2$ ), 5,76 (s, 1 H, OH), 7,56 (d, 1 H,  $J = 15,69$ ,  $\underline{CH=CH}$ ), 7,66 (d, 2 H,  $J = 8,50$ , Ar), 7,77 (d, 1 H,  $J = 15,66$ ,  $\underline{CH=CH}$ ), 7,90 (s, 2 H, Ph), 8,06 (d, 2 H,  $J = 8,38$ , Ar)

MS m/z (%): 436 (31) [ $M^+$ ], 421 (100), 408 (15), 379 (15), 57 (22)

**1-(3,5-Di-tert.-butyl-4-hydroxyphenyl)-3-(4-trifluormethylphenyl)-2-propenon 17**  
 $C_{24}H_{27}F_3O_2$

Methode: a); Umkristallisation zuerst aus Heptan, dann aus Cyclohexan; weiße Kristalle

Ausbeute: 2,0 g (28 %)      Fp: 115-118 °C

Analysen: ber. %    gef. %      ber. %    gef. %

C 71,27    71,08      H 6,73      6,70

$^1H$ -NMR:  $\delta$  = 1,48 (s, 18 H, tert.  $CH_3$ ), 5,76 (s, 1 H, OH), 7,56 (d, 1 H,  $J = 15,62$ ,  $\underline{CH=CH}$ ), 7,60-7,69 (m, 4 H, Ar), 7,76 (d, 1 H,  $J = 15,82$ ,  $\underline{CH=CH}$ ), 7,90 (s, 2 H, Ph)

MS m/z (%): 404 (40) [ $M^+$ ], 389 (100), 199 (28), 171 (13)

**1-(3,5-Di-tert.-butyl-4-hydroxyphenyl)-3-(4-cyanophenyl)-2-propenon 18**C<sub>24</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>2</sub>

Methode: Erhitzen am Rückfluß von 0,8 g (0,0032 mol) **7a**, 0,9 g (0,0068 mol) 4-Cyanobenzaldehyd und 2,3 ml (0,006 mol) 20%iger Natriumethylatlösung in 50 ml absolutem Ethanol; Umkristallisation aus Ligroin; SC mit Hexan/Diethylether 2:1; gelbe Kristalle

Ausbeute: 0,05 g (4 %)      Fp: 167-170 °C

Analysen: ber. %    gef. %      ber. %    gef. %      ber. %    gef. %  
                   C 79,74    79,62      H 7,53      7,66      N 3,87      3,85

<sup>1</sup>H-NMR: δ = 1,48 (s, 18 H, tert. CH<sub>3</sub>), 5,78 (s, 1 H, OH), 7,56 (d, 1 H, J = 15,63, CH=CH), 7,69 (s, 4 H, Ar), 7,72 (d, 1 H, J = 15,62, CH=CH), 7,89 (s, 2 H, Ph)

MS m/z (%): 361 (34) [M<sup>+</sup>], 346 (100), 318 (11), 156 (25), 128 (12)

**1-(3,5-Di-tert.-butyl-4-hydroxyphenyl)-3-(4-[2-phenylethenyl]-phenyl)-2-propenon 19**C<sub>31</sub>H<sub>34</sub>O<sub>2</sub>

Methode: a) unter Verwendung von jeweils 0,001 mol der Edukte und 12 ml HCl-gesättigtem Ethanol; feine Nadeln aus Ligroin

Ausbeute: 0,24 g (55 %)      Fp: 202-205 °C

Analysen: ber. %    gef. %      ber. %    gef. %  
                   C 84,89    84,65      H 7,81      7,71

<sup>1</sup>H-NMR: δ = 1,49 (s, 18 H, tert. CH<sub>3</sub>), 5,72 (s, 1 H, OH), 7,13-7,66 (m, 11 H, CH=CH u. Ar), 7,50 (d, 1 H, J = 15,63, COCH=CH), 7,77 (d, 1 H, J = 15,63, COCH=CH), 7,90 (s, 2 H, Ph)

MS m/z (%): 438 (100) [M<sup>+</sup>], 423 (34), 410 (13), 381 (25), 233 (10)

**1-(3,5-Di-tert.-butyl-4-hydroxyphenyl)-3-(4-fluorphenyl)-2-propenon 20**C<sub>23</sub>H<sub>27</sub>FO<sub>2</sub>

Methode: b); hellgelbe, rechteckige Kristalle aus Ligroin

Ausbeute: 1,7 g (48 %)      Fp: 157-160 °C (Subl.)

Analysen: ber. %    gef. %      ber. %    gef. %  
                   C 77,94    78,22      H 7,68      7,78

<sup>1</sup>H-NMR: δ = 1,48 (s, 18 H, tert. CH<sub>3</sub>), 5,73 (s, 1 H, OH), 7,06-7,12 (m, 2 H, Ar), 7,42 (d, 1 H, J = 15,62, CH=CH), 7,59-7,65 (m, 2 H, Ar), 7,73 (d, 1 H, J = 15,62, CH=CH), 7,89 (s, 2 H, Ph)

MS m/z (%): 354 (45) [M<sup>+</sup>], 339 (100), 149 (15)

**3-(4-Chlorphenyl)-1-(3,5-di-tert.-butyl-4-hydroxyphenyl)-2-propenon 21a**C<sub>23</sub>H<sub>27</sub>ClO<sub>2</sub>Methode: b); farblose, rechteckige Kristalle aus Ethanol/WasserAusbeute: 1,8 g (48 %)      Fp: 146-148 °CAnalysen: ber. %    gef. %      ber. %    gef. %      ber. %    gef. %

C 74,48    74,21    H 7,34    7,24    Cl 9,56    9,72

<sup>1</sup>H-NMR: δ = 1,50 (s, 18 H, tert. CH<sub>3</sub>), 5,76 (s, 1 H, OH), 7,39 (d, 2 H, J = 8,40, Ar), 7,48 (d, 1 H, J = 15,62, CH=CH), 7,56 (d, 2 H, J = 8,59, Ar), 7,72 (d, 1 H, J = 15,62, CH=CH), 7,90 (s, 2 H, Ph)MS m/z (%): 370 (34) [M<sup>+</sup>], 355 (100), 165 (83), 137 (16), 102 (11), 57 (16)**3-(3-Chlorphenyl)-1-(3,5-di-tert.-butyl-4-hydroxyphenyl)-2-propenon 21b**C<sub>23</sub>H<sub>27</sub>ClO<sub>2</sub>Methode: b); gelbliche, rechteckige Kristalle aus Ethanol/WasserAusbeute: 2,4 g (65 %)      Fp: Zers. ab 111 °CAnalysen: ber. %    gef. %      ber. %    gef. %      ber. %    gef. %

C 74,48    74,46    H 7,34    7,23    Cl 9,56    9,74

<sup>1</sup>H-NMR: δ = 1,50 (s, 18 H, tert. CH<sub>3</sub>), 5,77 (s, 1 H, OH), 7,33-7,39 (m, 2 H, Ar), 7,48-7,53 (m, 1 H, Ar), 7,50 (d, 1 H, J = 15,62, CH=CH), 7,61 (s, 1 H, Ar), 7,70 (d, 1 H, J = 15,63, CH=CH), 7,91 (s, 2 H, Ph)MS m/z (%): 370 (51) [M<sup>+</sup>], 355 (100), 165 (30), 137 (11)**3-(2-Chlorphenyl)-1-(3,5-di-tert.-butyl-4-hydroxyphenyl)-2-propenon 21c**C<sub>23</sub>H<sub>27</sub>ClO<sub>2</sub>Methode: b); weißer Feststoff aus Ethanol/WasserAusbeute: 2,6 g (70 %)      Fp: 163-167 °CAnalysen: ber. %    gef. %      ber. %    gef. %      ber. %    gef. %

C 74,48    74,55    H 7,34    7,49    Cl 9,56    9,75

<sup>1</sup>H-NMR: δ = 1,49 (s, 18 H, tert. CH<sub>3</sub>), 5,75 (s, 1 H, OH), 7,31-7,34 (m, 2 H, Ar), 7,43 (d, 1 H, J = 15,82, CH=CH), 7,43-7,47 (m, 1 H, Ar), 7,72-7,74 (m, 1 H, Ar), 7,91 (s, 2 H, Ph), 8,10 (d, 1 H, J = 15,82, CH=CH)MS m/z (%): 370 (35) [M<sup>+</sup>], 355 (100), 335 (22), 165 (33), 137 (17)

**1-(3,5-Di-tert.-butyl-4-hydroxyphenyl)-3-(2,6-dichlorophenyl)-2-propenon 21d**C<sub>23</sub>H<sub>26</sub>Cl<sub>2</sub>O<sub>2</sub>Methode: b); hellgelbe Kristalle aus Ethanol/WasserAusbeute: 1,9 g (47 %)      Fp: 167-168 °C (Subl.)Analysen: ber. %    gef. %      ber. %    gef. %      ber. %    gef. %

C 68,15    67,97      H 6,46      6,48      Cl 17,49    17,59

<sup>1</sup>H-NMR: δ = 1,47 (s, 18 H, tert. CH<sub>3</sub>), 5,75 (s, 1 H, OH), 7,17 (t, 1 H, J = 8,10, Ar), 7,36 (d, 2 H, J = 8,01, Ar), 7,64 (d, 1 H, J = 16,21, CH=CH), 7,76 (d, 1 H, J = 16,21, CH=CH), 7,92 (s, 2 H, Ph)MS m/z (%): 404 (36) [M<sup>+</sup>], 389 (100), 347 (13), 199 (21), 171 (10)**1-(3,5-Di-tert.-butyl-4-hydroxyphenyl)-3-(4-nitrophenyl)-2-propenon 22**C<sub>23</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>4</sub>Methode: a); leuchtend gelbe Kristalle aus HeptanAusbeute: 2,7 g (39 %)      Fp: Zers. ab 154 °CAnalysen: ber. %    gef. %      ber. %    gef. %      ber. %    gef. %

C 72,42    72,45      H 7,13      7,02      N 3,67      3,61

<sup>1</sup>H-NMR: δ = 1,48 (s, 18 H, tert. CH<sub>3</sub>), 5,79 (s, 1 H, OH), 7,60 (d, 1 H, J = 15,82, CH=CH), 7,75 (d, 2 H, J = 8,59, Ar), 7,77 (d, 1 H, J = 16,01, CH=CH), 7,90 (s, 2 H, Ph), 8,26 (d, 2 H, J = 8,79, Ar)MS m/z (%): 381 (35) [M<sup>+</sup>], 366 (100), 338 (16), 176 (17), 57 (14)**1-(3,5-Di-tert.-butyl-4-hydroxyphenyl)-3-(4-dimethylaminophenyl)-2-propenon 23a**C<sub>25</sub>H<sub>33</sub>NO<sub>2</sub>Methode: b); gelb-orange, quadratische Kristalle aus Ligroin/EthylacetatAusbeute: 2,1 g (55 %)      Fp: 196-198 °C (Subl.)Analysen: ber. %    gef. %      ber. %    gef. %      ber. %    gef. %

C 79,11    78,86      H 8,76      8,55      N 3,69      3,58

<sup>1</sup>H-NMR: δ = 1,48 (s, 18 H, tert. CH<sub>3</sub>), 3,02 (s, 6 H, CH<sub>3</sub>), 5,66 (s, 1 H, OH), 6,72 (d, 2 H, J = 8,79, Ar), 7,31 (d, 1 H, J = 15,43, CH=CH), 7,53 (d, 2 H, J = 8,78, Ar), 7,74 (d, 1 H, J = 15,43, CH=CH), 7,88 (s, 2 H, Ph)MS m/z (%): 379 (100) [M<sup>+</sup>], 364 (11), 147 (16)

**1-(3,5-Di-tert.-butyl-4-hydroxyphenyl)-3-(4-diethylaminophenyl)-2-propenon 23b**  
 $C_{27}H_{37}NO_2$

Methode: b); orange Nadeln aus Ligroin

Ausbeute: 0,9 g (22 %)      Fp: 180-182 °C

Analysen: ber. %    gef. %      ber. %    gef. %      ber. %    gef. %

C 79,56    79,65      H 9,15      9,04      N 3,44      3,23

$^1H$ -NMR:  $\delta$  = 1,18 (t, 6 H,  $CH_3$ ), 1,47 (s, 18 H, tert.  $CH_3$ ), 3,39 (q, 4 H,  $CH_2$ ), 5,64 (s, 1 H, OH), 6,65 (d, 2 H, J = 8,98, Ar), 7,28 (d, 1 H, J = 15,43,  $\underline{CH=CH}$ ), 7,50 (d, 2 H, J = 8,98, Ar), 7,73 (d, 1 H, J = 15,43,  $CH=\underline{CH}$ ), 7,88 (s, 2 H, Ph)

MS m/z (%): 407 (100) [ $M^+$ ], 392 (67), 233 (22), 57 (11)

**1-(3,5-Di-tert.-butyl-4-hydroxyphenyl)-3-(2-thienyl)-2-propenon 24a [76]**  
 $C_{21}H_{26}O_2S$

Methode: a); hellbrauner Feststoff aus Ethanol

Ausbeute: 2,3 g (37 %)      Fp: 188-190 °C (Subl.; Lit. 185-187 °C)

Analysen: ber. %    gef. %      ber. %    gef. %      ber. %    gef. %

C 73,64    73,34      H 7,65      7,78      S 9,36      9,40

$^1H$ -NMR:  $\delta$  = 1,47 (s, 18 H, tert.  $CH_3$ ), 5,72 (s, 1 H, OH), 7,06 (dd, 1 H, Heta), 7,31 (d, 1 H, J = 15,35,  $\underline{CH=CH}$ ), 7,32-7,39 (m, 2 H, Heta), 7,87 (s, 2 H, Ph), 7,89 (d, 1 H, J = 15,44,  $CH=\underline{CH}$ )

MS m/z (%): 342 (82) [ $M^+$ ], 327 (11), 314 (24), 299 (18), 285 (19), 137 (16)

**1-(3,5-Di-tert.-butyl-4-hydroxyphenyl)-3-(3-thienyl)-2-propenon 24b [76]**  
 $C_{21}H_{26}O_2S$

Methode: a); Umkristallisation zuerst aus Ethanol, dann aus Heptan; braune Nadeln

Ausbeute: 1,4 g (23 %)      Fp: 175-176 °C (Subl.; Lit. 169-170 °C)

Analysen: ber. %    gef. %      ber. %    gef. %      ber. %    gef. %

C 73,64    73,77      H 7,65      7,87      S 9,36      9,25

$^1H$ -NMR:  $\delta$  = 1,47 (s, 18 H, tert.  $CH_3$ ), 5,72 (s, 1 H, OH), 7,32 (d, 1 H, J = 15,46,  $\underline{CH=CH}$ ), 7,37-7,58 (m, 3 H, Heta), 7,76 (d, 1 H, J = 15,59,  $CH=\underline{CH}$ ), 7,88 (s, 2 H, Ph)

MS m/z (%): 342 (66) [ $M^+$ ], 327 (11), 314 (11), 299 (20), 285 (17), 137 (42), 109 (13)

**1-(3,5-Di-tert.-butyl-4-hydroxyphenyl)-3-(2-furyl)-2-propenon 25**C<sub>21</sub>H<sub>26</sub>O<sub>3</sub>Methode: b) unter Verwendung der doppelten Menge an Furfural; gelbe Kristalle aus EtherAusbeute: 1,9 g (58 %)      Fp: 161-162 °C (Subl.)Analysen: ber. %    gef. %      ber. %    gef. %

C 77,27    77,15      H 8,03      8,05

<sup>1</sup>H-NMR: δ = 1,47 (s, 18 H, tert. CH<sub>3</sub>), 5,72 (s, 1 H, OH), 6,48-6,50 (m, 1 H, Hetar), 6,67 (d, 1 H, Hetar), 7,42 (d, 1 H, J = 15,38, CH=CH), 7,51 (m, 1 H, Hetar), 7,56 (d, 1 H, J = 15,38, CH=CH), 7,90 (s, 2 H, Ph)MS m/z (%): 326 (100) [M<sup>+</sup>], 311 (56), 298 (10), 233 (16), 121 (29)**1-(3,5-Di-tert.-butyl-4-hydroxyphenyl)-3-(pyrazol-3-yl)-2-propenon 26**C<sub>20</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>Methode: b) unter Verwendung der doppelten Menge Kalium-tert.-butylat und zusätzlich 10 ml DMSO als Lösungsvermittler; Umkristallisation aus Ether/Hexan und Ethanol/Wasser; hellrosa FeststoffAusbeute: 0,5 g (15 %)      Fp: 180-185 °CAnalysen: ber. %    gef. %      ber. %    gef. %      ber. %    gef. %

C 73,59    72,94      H 8,03      7,94      N 8,58      8,45

<sup>1</sup>H-NMR: δ = 1,46 (s, 18 H, tert. CH<sub>3</sub>), 5,73 (br s, 1 H, OH), 6,64 (d, 1 H, J = 2,15, Hetar), 7,52 (d, 1 H, J = 15,63, CH=CH), 7,61 (d, 1 H, J = 2,34, Hetar), 7,76 (d, 1 H, J = 15,82, CH=CH), 7,89 (s, 2 H, Ph)MS m/z (%): 326 (62) [M<sup>+</sup>], 311 (100), 314 (11), 298 (11), 283 (11), 233 (37), 121 (72)**1-(3,5-Di-tert.-butyl-4-hydroxyphenyl)-3-(2-pyridyl)-2-propenon 27a**C<sub>22</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>2</sub>Methode: b) unter Verwendung eines dreifachen Überschusses an Pyridin-2-carbaldehyd; beige Kristalle aus LigroinAusbeute: 1,8 g (53 %)      Fp: 175,5-176,5 °C (Subl.)Analysen: ber. %    gef. %      ber. %    gef. %      ber. %    gef. %

C 78,30    78,20      H 8,06      7,99      N 4,15      4,12

<sup>1</sup>H-NMR: δ = 1,48 (s, 18 H, tert. CH<sub>3</sub>), 5,74 (s, 1 H, OH), 7,23-7,29 (m, 1 H, Hetar), 7,46 (br d, 1 H, Hetar), 7,67-7,76 (m, 1 H, Hetar), 7,73 (d, 1 H, J = 15,24, CH=CH), 7,96 (s, 2 H, Ph), 8,07 (d, 1 H, J = 15,24, CH=CH), 8,67 (br d, 1 H, Hetar)MS m/z (%): 337 (59) [M<sup>+</sup>], 322 (100), 266 (13), 132 (22)

**1-(3,5-Di-tert.-butyl-4-hydroxyphenyl)-3-(3-pyridyl)-2-propenon 27b**C<sub>22</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>2</sub>

Methode: b) unter Verwendung eines dreifachen Überschusses an Pyridin-3-carbaldehyd; Extraktion mit Chloroform; gelbe, quaderförmige Kristalle aus Ethanol

Ausbeute: 1,9 g (56 %)      Fp: 173-174 °C (Subl.)

Analysen: ber. %    gef. %      ber. %    gef. %      ber. %    gef. %  
                   C 78,30    78,29      H 8,06    7,93      N 4,15    4,08

<sup>1</sup>H-NMR: δ = 1,48 (s, 18 H, tert. CH<sub>3</sub>), 5,78 (s, 1 H, OH), 7,34 (dd, 1 H, Hetar), 7,56 (d, 1 H, J = 15,82, CH=CH), 7,74 (d, 1 H, J = 15,82, CH=CH), 7,90 (s, 2 H, Ph), 7,92-7,94 (m, 1 H, Hetar), 8,60 (dd, 1 H, Hetar), 8,85 (d, 1 H, Hetar)

MS m/z (%): 337 (32) [M<sup>+</sup>], 322 (100), 132 (19)

**1-(3,5-Di-tert.-butyl-4-hydroxyphenyl)-3-(4-pyridyl)-2-propenon 27c**C<sub>22</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>2</sub>

Methode: b) unter Verwendung eines dreifachen Überschusses an Pyridin-4-carbaldehyd; Umkristallisation zuerst aus Dichlormethan, dann aus Ethanol; gelbe Stäbchen

Ausbeute: 1,9 g (56 %)      Fp: 244-245 °C (Subl.)

Analysen: ber. %    gef. %      ber. %    gef. %      ber. %    gef. %  
                   C 78,30    78,24      H 8,06    8,02      N 4,15    4,05

<sup>1</sup>H-NMR: δ = 1,48 (s, 18 H, tert. CH<sub>3</sub>), 5,80 (s, 1 H, OH), 7,44 (dd, 2 H, J = 6,07, Hetar), 7,64 (s, 2 H, CH=CH), 7,89 (s, 2 H, Ph), 8,66 (dd, 2 H, J = 6,25, Hetar)

MS m/z (%): 337 (38) [M<sup>+</sup>], 322 (100), 294 (15), 132 (31)

**1-(3,5-Di-tert.-butyl-4-hydroxyphenyl)-3-[2,3-dihydrobenzo(b)-furan-5-yl]-2-propenon 28**C<sub>25</sub>H<sub>30</sub>O<sub>3</sub>

Methode: b); zitronengelbe Stäbchen aus Ethanol

Ausbeute: 2,2 g (58 %)      Fp: Zers. ab 165 °C

Analysen: ber. %    gef. %      ber. %    gef. %  
                   C 79,33    79,13      H 7,99    7,92

<sup>1</sup>H-NMR: δ = 1,48 (s, 18 H, tert. CH<sub>3</sub>), 3,25 (t, 2 H, J = 8,59, CH<sub>2</sub>), 4,62 (t, 2 H, J = 8,69, CH<sub>2</sub>), 5,78 (s, 1 H, OH), 6,80 (d, 1 H, Ar), 7,34 (d, 1 H, J = 15,63, CH=CH), 7,48 (m, 2 H, Ar), 7,74 (d, 1 H, J = 15,63, CH=CH), 7,88 (s, 2 H, Ph)

MS m/z (%): 378 (100) [M<sup>+</sup>], 363 (61), 350 (30), 321 (39), 173 (36)

**1-(3,5-Di-tert.-butyl-4-hydroxyphenyl)-3-(3,4-methylenedioxyphenyl)-2-propenon 29**  
 $C_{24}H_{28}O_4$

Methode: b); hellgelbe Kristalle aus Ethanol

Ausbeute: 2,8 g (74 %)      Fp: Zers. ab 116 °C

Analysen: ber. %    gef. %      ber. %    gef. %

C 75,76    75,44      H 7,42      7,43

$^1H$ -NMR:  $\delta$  = 1,48 (s, 18 H, tert.  $CH_3$ ), 5,70 (s, 1 H, OH), 6,01 (s, 2 H,  $CH_2$ ), 6,82 (d, 1 H, Ar), 7,07-7,15 (m, 2 H, Ar), 7,34 (d, 1 H,  $J = 15,63$ ,  $\underline{CH=CH}$ ), 7,69 (d, 1 H,  $J = 15,63$ ,  $\underline{CH=CH}$ ), 7,88 (s, 2 H, Ph)

MS m/z (%): 380 (89) [ $M^+$ ], 365 (100), 352 (30), 323 (41), 175 (47), 145 (32), 57 (21)

**1-(3,5-Di-tert.-butyl-4-hydroxyphenyl)-3-ferrocenyl-2-propenon 30**  
 $C_{27}H_{32}FeO_2$

Methode: b) mit  $1/10$  der üblichen Ansatzgröße; rote Kristalle aus Ethanol/Wasser

Ausbeute: 0,3 g (68 %)      Fp: 68-70 °C

Analysen: ber. %    gef. %      ber. %    gef. %

C 72,97    72,93      H 7,26      7,39

$^1H$ -NMR:  $\delta$  = 1,47 (s, 18 H, tert.  $CH_3$ ), 4,15 (s, 5 H, Ferrocen), 4,43 (m, 2 H, Ferrocen), 4,56 (m, 2 H, Ferrocen), 5,67 (s, 1 H, OH), 7,09 (d, 1 H,  $J = 15,43$ ,  $\underline{CH=CH}$ ), 7,67 (d, 1 H,  $J = 15,43$ ,  $\underline{CH=CH}$ ), 7,84 (s, 2 H, Ph)

MS m/z (%): 444 (100) [ $M^+$ ], 379 (35), 233 (7)

**1-(3,5-Di-tert.-butyl-4-hydroxyphenyl)-2-methyl-3-(2-thienyl)-2-propenon 31a**  
 $C_{22}H_{28}O_2S$

Methode: a) unter Verwendung von **7b** als Edukt und 350 ml des Lösungsmittels;  
 Umkristallisation zuerst aus Heptan, dann aus Ligroin; braune Kristalle

Ausbeute: 0,9 g (14 %)      Fp: 181-183 °C (Subl.)

Analysen: ber. %    gef. %      ber. %    gef. %      ber. %    gef. %

C 74,12    74,18      H 7,92      8,17      S 8,98      8,95

$^1H$ -NMR:  $\delta$  = 1,44 (s, 18 H, tert.  $CH_3$ ), 2,31 (s, 3 H,  $CH_3$ ), 5,63 (s, 1 H, OH), 7,08-7,21 (m, 2 H, Hetar), 7,37 (s, 1 H,  $\underline{C=CH}$ ), 7,50 (d, 1 H, Hetar), 7,62 (s, 2 H, Ph)

MS m/z (%): 356 (49) [ $M^+$ ], 341 (24), 299 (100), 233 (23), 149 (17), 57 (14)

**1-(3,5-Di-tert.-butyl-4-hydroxyphenyl)-2-phenyl-3-(2-thienyl)-2-propenon 31b**C<sub>27</sub>H<sub>30</sub>O<sub>2</sub>S

Methode: a) unter Verwendung von **7c** als Edukt und zusätzlich 200 ml Methanol als Lösungsmittel; Umkristallisation aus Heptan; SC mit Dichlormethan; beige Kristalle aus Ligroin

Ausbeute: 0,3 g (4 %)      Fp: 155-160 °C

Analysen: ber. %    gef. %      ber. %    gef. %      ber. %    gef. %

C 77,47    77,54      H 7,22    7,29      S 7,66    7,46

<sup>1</sup>H-NMR: δ = 1,37 (s, 18 H, tert. CH<sub>3</sub>), 5,72 (s, 1 H, OH), 6,88-6,92 (m, 1 H, Hetar), 7,05 (d, 1 H, Hetar), 7,16-7,48 (m, 7 H, C=CH u. Ar u. Hetar), 7,90 (s, 2 H, Ph)

MS m/z (%): 418 (76) [M<sup>+</sup>], 361 (14), 301 (34), 233 (100), 185 (11), 57 (14)

**3-(3,5-Di-tert.-butyl-4-hydroxyphenyl)-1-phenyl-2-propenon 32a [182]**C<sub>23</sub>H<sub>28</sub>O<sub>2</sub>

Methode: a) unter Verwendung von 0,6 ml (0,005 mol) Acetophenon und 1,21 g (0,005 mol) 3,5-Di-tert.-butyl-4-hydroxybenzaldehyd in 75 ml Lösungsmittel; zitronengelbe Kristalle aus Ethanol

Ausbeute: 1,5 g (89 %)      Fp: 190-191 °C (Subl.; Lit. 180-182 °C)

Analysen: ber. %    gef. %      ber. %    gef. %

C 82,10    82,02      H 8,39    8,44

<sup>1</sup>H-NMR: δ = 1,46 (s, 18 H, tert. CH<sub>3</sub>), 5,56 (s, 1 H, OH), 7,33 (d, 1 H, J = 15,75, CH=CH), 7,47 (d, 2 H, Ph), 7,49-7,57 (m, 3 H, Ar), 7,75 (d, 1 H, J = 15,75, CH=CH), 7,98 (m, 2 H, Ar)

MS m/z (%): 336 (96) [M<sup>+</sup>], 321 (86), 279 (24), 265 (45), 105 (100), 77 (42), 57 (50)

**3-(3,5-Di-tert.-butyl-4-hydroxyphenyl)-1-(4-hydroxyphenyl)-2-propenon 32b**C<sub>23</sub>H<sub>28</sub>O<sub>3</sub>

Methode: a) analog **32a**; helloranger, feiner Feststoff aus Ligroin/Ethylacetat

Ausbeute: 1,2 g (68 %)      Fp: Zers. ab 185 °C (Lit. [79] 181-182 °C)

Analysen: ber. %    gef. %      ber. %    gef. %

C 78,37    78,38      H 8,00    7,98

<sup>1</sup>H-NMR: δ = 1,48 (s, 18 H, tert. CH<sub>3</sub>), 5,56 (s, 1 H, OH), 6,95 (dd, 2 H, J = 8,78, Ar), 7,36 (d, 1 H, J = 15,62, CH=CH), 7,48 (d, 2 H, Ph), 7,78 (d, 1 H, J = 15,63, CH=CH), 7,98 (dd, 2 H, J = 8,79, Ar)

MS m/z (%): 352 (100) [M<sup>+</sup>], 337 (56), 295 (13), 281 (13), 121 (43), 93 (10), 57 (23)

**2-(3,5-Di-tert.-butyl-4-oxo-2,5-cyclohexadien-1-yliden)-2H-chromen 33a**C<sub>23</sub>H<sub>26</sub>O<sub>2</sub>Methode: a) unter Verwendung von jeweils 0,01 mol der Edukte; rote Kristalle aus LigroinAusbeute: 2,8 g (84 %)      Fp: 199-202 °C (Subl.; Lit. [101] 190-192 °C)Analysen: ber. %    gef. %      ber. %    gef. %

C 82,60    82,28      H 7,84      7,89

<sup>1</sup>H-NMR: δ = 1,36 (s, 18 H, tert. CH<sub>3</sub>), 7,10-7,45 (m, 6 H, Ar), 7,53 (s, 2 H, Ph)MS m/z (%): 334 (41) [M<sup>+</sup>], 319 (100), 303 (21), 292 (20), 277 (56), 250 (16)UV-Maxima (nm, CH<sub>3</sub>OH): 516, 482, 368, 230, 206**2-(3,5-Di-tert.-butyl-4-oxo-2,5-cyclohexadien-1-yliden)-8-hydroxy-2H-chromen 33b**C<sub>23</sub>H<sub>26</sub>O<sub>3</sub>Methode: a) unter Verwendung von jeweils 0,007 mol der Edukte und 120 ml Lösungsmittel;

Extraktion mit Dichlormethan, daraus grün-goldene Kristalle

Ausbeute: 1,5 g (61 %)      Fp: 274-276 °CAnalysen: ber. %    gef. %      ber. %    gef. %

C 78,83    78,24      H 7,48      7,30

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD): δ = 1,35 (d, 18 H, tert. CH<sub>3</sub>), 6,93 (q, 1 H, J = 2,56 u. 6,66, Ar-H<sup>7</sup>), 7,02-7,13 (m, 2 H, Ar-H<sup>5,6</sup>), 7,39 (d, 1 H, J = 9,89, Ar-H<sup>3</sup>), 7,46 (d, 1 H, J = 9,96, Ar-H<sup>4</sup>), 7,52 (d, 1 H, J = 2,54, Ph), 8,03 (d, 1 H, J = 2,65, Ph)MS m/z (%): 350 (41) [M<sup>+</sup>], 335 (100), 319 (19), 308 (18), 293 (59), 266 (16)UV-Maxima (nm, CH<sub>3</sub>OH): 520, 484, 368, 350, 219**2-(3,5-Di-tert.-butyl-4-oxo-2,5-cyclohexadien-1-yliden)-7-hydroxy-2H-chromen 33c**C<sub>23</sub>H<sub>26</sub>O<sub>3</sub>Methode: a) unter Verwendung von jeweils 0,01 mol der Edukte und 145 ml Lösungsmittel;

Extraktion mit Dichlormethan, daraus dunkelgrün-goldene Kristalle

Ausbeute: 2,1 g (60 %)      Fp: 265-268 °CAnalysen: ber. %    gef. %      ber. %    gef. %

C 78,83    78,38      H 7,48      7,46

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-D<sub>6</sub>): δ = 1,29 (d, 18 H, tert. CH<sub>3</sub>), 6,74 (q, 1 H, J = 2,25 u. 8,33, Ar-H<sup>6</sup>), 6,80 (d, 1 H, J = 2,20, Ar-H<sup>8</sup>), 7,37-7,43 (m, 3 H, Ar-H<sup>3,5</sup> u. Ph), 7,48 (d, 1 H, J = 9,77, Ar-H<sup>4</sup>), 7,70 (d, 1 H, J = 2,34, Ph), 10,53 (s, 1 H, OH)MS m/z (%): 350 (70) [M<sup>+</sup>], 335 (100), 319 (18), 308 (22), 293 (38), 266 (18)UV-Maxima (nm, CH<sub>3</sub>OH): 523, 492, 370, 218

**2-(3,5-Di-tert.-butyl-4-oxo-2,5-cyclohexadien-1-yliden)-6-hydroxy-2H-chromen 33d**C<sub>23</sub>H<sub>26</sub>O<sub>3</sub>Methode: a) analog **33b**; braun-goldene KristalleAusbeute: 1,5 g (61 %)      Fp: 276-279 °C (Subl.)Analysen: ber. %    gef. %      ber. %    gef. %

C 78,83    78,55      H 7,48      7,55

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD): δ = 1,34 (d, 18 H, tert. CH<sub>3</sub>), 6,81 (d, 1 H, J = 2,89, Ar-H<sup>5</sup>), 6,96 (q, 1 H, J = 2,86 u. 8,89, Ar-H<sup>7</sup>), 7,21 (d, 1 H, J = 8,83, Ar-H<sup>8</sup>), 7,34 (d, 1 H, J = 9,77, Ar-H<sup>3</sup>), 7,44 (d, 1 H, J = 9,96, Ar-H<sup>4</sup>), 7,50 (d, 1 H, J = 2,54, Ph), 7,84 (d, 1 H, J = 2,54, Ph)MS m/z (%): 350 (46) [M<sup>+</sup>], 335 (100), 319 (15), 307 (16), 293 (52), 266 (18)UV-Maxima (nm, CH<sub>3</sub>OH): 532, 496, 348, 219**2-(3,5-Di-tert.-butyl-4-oxo-2,5-cyclohexadien-1-yliden)-7,8-dihydroxy-2H-chromen 33e**C<sub>23</sub>H<sub>26</sub>O<sub>4</sub>Methode: a) analog **33b**; glänzender, dunkelbrauner FeststoffAusbeute: 2,1 g (82 %)      Fp: 128-131 °CAnalysen: ber. %    gef. %      ber. %    gef. %

C 75,38    74,70      H 7,15      7,25

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-D<sub>6</sub>): δ = 1,29 (d, 18 H, tert. CH<sub>3</sub>), 6,83 (dd, 2 H, J = 8,40, Ar-H<sup>5,6</sup>), 7,38 (d, 1 H, J = 9,96, Ar-H<sup>3</sup>), 7,41 (d, 1 H, J = 2,76, Ph), 7,44 (d, 1 H, J = 9,77, Ar-H<sup>4</sup>), 7,86 (d, 1 H, J = 2,15, Ph), 9,24 (br s, 1 H, OH), 10,30 (br s, 1 H, OH)MS m/z (%): 365 (100) [M<sup>+</sup>], 350 (39), 334 (11), 308 (16), 57 (11)UV-Maxima (nm, CH<sub>3</sub>OH): 528, 494, 214

Versuche zur Darstellung der

**2-(3,5-Di-tert.-butyl-4-hydroxyphenyl)-2H-chromene 34**

Als Reduktionsmittel wurden Zink/Essigsäure [183] und Natriumborhydrid in absolutem Ethanol [184] bei einer Ansatzgröße von 0,001 mol **33a**, **33c** oder **33d** erprobt. In allen Fällen konnte kein abtrennbares Hauptprodukt erhalten werden. Bei der Umsetzung von **33d** mit Natriumborhydrid wies das Auftreten eines [M<sup>+</sup>]-Signals bei 354 darauf hin, daß eine zusätzlich Reduktion der Doppelbindung zwischen C-3 und C-4 des Chromens stattfand, eine These, die auch das <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum untermauerte. Ein reiner Stoff mit den entsprechenden physikalischen Daten war jedoch auch hier nicht eindeutig charakterisierbar.

**2-[3-(3,5-Di-tert.-butyl-4-hydroxyphenyl)-3-oxopropenyl]-benzoesäure 35a**C<sub>24</sub>H<sub>28</sub>O<sub>4</sub>Methode: a); weiße Kristalle aus Cyclohexan, die sich erwiesen als**3-[2-(3,5-Di-tert.-butyl-4-hydroxyphenyl)-2-oxoethyl]-1(3H)-isobenzofuranon 36**Ausbeute: 2,5 g (37 %)      Fp: 131-135 °CAnalysen: ber. %    gef. %      ber. %    gef. %

C 75,76    75,82      H 7,42      7,56

<sup>1</sup>H-NMR: δ = 1,44 (s, 18 H, tert. CH<sub>3</sub>), 3,30 (dd, 1 H, J = 7,81 u. 17,34, CH<sub>2</sub>), 3,75 (dd, 1 H, J = 5,37 u. 17,33, CH<sub>2</sub>), 5,79 (s, 1 H, OH), 6,16 (dd, 1 H, J = 5,37 u. 7,81, CH), 7,50-7,65 (m, 3 H, Ar), 7,81 (s, 2 H, Ph), 7,90 (d, 1 H, J = 7,82, Ar)MS m/z (%): 380 (30) [M<sup>+</sup>], 365 (6), 233 (52), 217 (100)**2-[3-(3,5-Di-tert.-butyl-4-hydroxyphenyl)-3-oxopropenyl]-benzoesäuremethylester 35b**C<sub>25</sub>H<sub>30</sub>O<sub>4</sub>Methode: durch 6stündiges Rühren einer Mischung von 1 g (0,0026 mol) **36**, 0,3 ml (0,003 mol) Dimethylsulfat und 1,5 g (0,01 mol) Kaliumcarbonat in 20 ml Aceton bei Raumtemperatur [103]; Extraktion mit Ether; SC mit Hexan/Diethylether 60:40; gelbliches Pulver aus LigroinAusbeute: 0,3 g (29 %)      Fp: 86-92 °CAnalysen: ber. %    gef. %      ber. %    gef. %

C 76,11    76,05      H 7,66      7,77

<sup>1</sup>H-NMR: δ = 1,48 (s, 18 H, tert. CH<sub>3</sub>), 3,90 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 5,71 (s, 1 H, OH), 7,28 (d, 1 H, J = 14,65, CH=CH), 7,39-7,71 (m, 3 H, Ar), 7,89 (s, 2 H, Ph), 7,93 (d, 1 H, Ar), 8,39 (d, 1 H, J = 15,63, CH=CH)MS m/z (%): 394 (3) [M<sup>+</sup>], 335 (100), 233 (15), 217 (38), 161 (73)**1-(3,5-Di-tert.-butyl-4-hydroxyphenyl)-3-(4-oxo-4H-1-benzopyran-3-yl)-2-propenon 37**C<sub>24</sub>H<sub>28</sub>O<sub>4</sub>Methode: durch Erhitzen einer Lösung von 2,5 g (0,01 mol) **7a**, 1,8 g (0,01 mol) 3-Formylchromon in 30 ml Toluol unter Zusatz von 0,1 g p-Toluolsulfonsäure am Wasserabscheider [105]; Abfiltrieren des kristallinen Rohproduktes nach dem Abkühlen; Umkristallisation aus Ethanol; hellgelbe KristalleAusbeute: 2,9 g (73 %)      Fp: 218-221 °CAnalysen: ber. %    gef. %      ber. %    gef. %

C 77,20    77,04      H 6,98      6,97

<sup>1</sup>H-NMR:  $\delta = 1,49$  (s, 18 H, tert. CH<sub>3</sub>), 5,73 (s, 1 H, OH), 7,42-7,49 (m, 2 H, Ar), 7,44 (d, 1 H, J = 15,23, CH=CH), 7,67-7,71 (m, 1 H, Ar), 7,98 (s, 2 H, Ph), 8,18 (s, 1 H, =CH-O), 8,31 (dd, 1 H, J = 8,01, Ar), 8,59 (d, 1 H, J = 15,23, CH=CH)  
MS m/z (%): 404 (13) [M<sup>+</sup>], 233 (21), 199 (13), 171 (100)

**1,5-Bis-(3,5-di-tert.-butyl-4-hydroxyphenyl)-3-(4-oxo-4H-1-benzopyran-3-yl)-penta-1,5-dion 38** C<sub>42</sub>H<sub>52</sub>O<sub>6</sub>

Methode: a); cremefarbene Kristalle aus Ethanol

Ausbeute: 2,7 g (46 %)      Fp: 211-213 °C

Analysen: ber. %    gef. %      ber. %    gef. %  
                   C 77,27    77,25      H 8,03      7,98

<sup>1</sup>H-NMR:  $\delta = 1,42$  (br s, 36 H, tert. CH<sub>3</sub>), 3,37 (dd, 2 H, J = 5,18 u. 16,92, CH<sub>2</sub>), 3,79 (dd, 2 H, J = 8,27 u. 16,97, CH<sub>2</sub>), 3,89 (m, 1 H, CH), 5,65 (s, 2 H, OH), 7,30-7,38 (m, 2 H, Ar), 7,55-7,59 (m, 1 H, Ar), 7,81 (s, 4 H, Ph), 8,09 (s, 1 H, =CH-O), 8,14 (dd, 1 H, J = 8,04, Ar)

<sup>13</sup>C-NMR:  $\delta = 30,11; 31,94; 34,31; 40,32; 118,11; 124,42; 124,76; 125,65; 125,87; 129,13; 133,14; 135,77; 155,24; 158,45; 177,80; 198,60$

MS m/z (%): 652 (25) [M<sup>+</sup>], 634 (28), 405 (31), 248 (24), 233 (100), 199 (35), 171 (117)

**2,6-Bis-(3,5-di-tert.-butyl-4-hydroxyphenyl)-4-(4-oxo-4H-1-benzopyran-3-yl)-pyridin 39**  
 (als Semihydrat) C<sub>42</sub>H<sub>49</sub>NO<sub>4</sub> · 1/2 H<sub>2</sub>O

Methode: durch mehrstündiges Kochen von 0,8 g (0,0012 mol) **38** mit 0,3 g (0,0043 mol) Hydroxylamin-HCl in 20 ml absolutem Ethanol [185]; weiße Mikrokristalle aus wäßrigem Ethanol

Ausbeute: 0,1 g (13 %)      Fp: 308-311 °C

Analysen: ber. %    gef. %      ber. %    gef. %      ber. %    gef. %  
                   C 78,72    78,70      H 7,86      7,90      N 2,18      2,08

<sup>1</sup>H-NMR:  $\delta = 1,54$  (br s, 36 H, tert. CH<sub>3</sub>), 5,41 (s, 2 H, OH), 7,45-7,56 (m, 2 H, Ar), 7,70-7,76 (m, 3 H, Ar u. Hetar), 8,06 (s, 4 H, Ph), 8,22 (s, 1 H, =CH-O), 8,37 (dd, 1 H, J = 8,00, Ar)

<sup>13</sup>C-NMR:  $\delta = 30,34; 34,52; 117,35; 118,18; 124,49; 125,64; 126,53; 133,98; 135,96; 153,95; 155,31; 156,20; 157,30; 175,58$

MS m/z (%): 631 (46) [M<sup>+</sup>], 630 (100), 615 (33), 588 (9), 546 (14), 300 (5), 57 (15)

**1-(3,5-Di-tert.-butyl-4-hydroxyphenyl)-5-phenylpenta-2,4-dienon 40**C<sub>25</sub>H<sub>30</sub>O<sub>2</sub>Methode: a) und b); gelb-brauner Feststoff aus Ethanol/WasserAusbeute: a) 2,2 g (34 %)      Fp: Zers. ab 99 °C

b) 1,0 g (28 %)      Zers. ab 98 °C

Analysen: ber. %    gef. %      ber. %    gef. %

C 82,83    82,70      H 8,34      8,48

<sup>1</sup>H-NMR: δ = 1,48 (s, 18 H, tert. CH<sub>3</sub>), 5,71 (s, 1 H, OH), 7,00-7,64 (m, 9 H, CH=CH-CH=CH u. Ar), 7,87 (s, 2 H, Ph)MS m/z (%): 362 (100) [M<sup>+</sup>], 347 (43), 334 (15), 305 (10), 233 (9), 157 (9), 57 (14)**2-[3-(3,5-Di-tert.-butyl-4-hydroxyphenyl)-3-oxopropenyl]-cyclopropancarbonsäureethyl-ester 41a**C<sub>23</sub>H<sub>32</sub>O<sub>4</sub>Methode: b) unter Verwendung von 3 ml (0,023 mol) 2-Formylcyclopropancarbonsäureethyl-ester; SC mit Dichlormethan; hellbraunes ÖlAusbeute: 1,5 g (40 %)      Fp: --<sup>1</sup>H-NMR: δ = 1,16-1,23 (m, 1 H, CH<sub>2</sub>), 1,26 (t, 3 H, CH<sub>3</sub>), 1,45 (s, 18 H, tert. CH<sub>3</sub>), 1,54-1,60 (m, 1 H, CH<sub>2</sub>), 1,87-1,92 (m, 1 H, =CH-CH), 2,21-2,28 (m, 1 H, CHCO), 4,14 (q, 2 H, OCH<sub>2</sub>), 5,71 (s, 1 H, OH), 6,44 (dd, 1 H, J = 15,14, CH=CH), 7,08 (d, 1 H, J = 15,04, CH=CH), 7,81 (s, 2 H, Ph)MS m/z (%): 372 (36) [M<sup>+</sup>], 357 (20), 272 (76), 257 (21), 233 (49), 217 (17), 57 (64), 55 (100)**2-[3-(3,5-Di-tert.-butyl-4-hydroxyphenyl)-3-oxopropenyl]-cyclopropancarbonsäure 41b**C<sub>21</sub>H<sub>28</sub>O<sub>4</sub>Methode: Esterspaltung von 1,5 g (0,004 mol) **41a** (Öl) durch 15minütiges Kochen in Ethanol unter Zusatz von 5 ml 20%iger Natronlauge; cremefarbener Feststoff aus LigroinAusbeute: 0,1 g (8 %)      Fp: Zers. ab 160 °CAnalysen: ber. %    gef. %      ber. %    gef. %

C 73,22    72,83      H 8,19      8,04

<sup>1</sup>H-NMR: δ = 1,25-1,32 (m, 1 H, CH<sub>2</sub>), 1,46 (s, 18 H, tert. CH<sub>3</sub>), 1,56-1,68 (m, 1 H, CH<sub>2</sub>), 1,87-1,96 (m, 1 H, =CH-CH), 2,27-2,41 (m, 1 H, CHCO), 5,72 (s, 1 H, OH), 6,44 (dd, 1 H, J = 15,04, CH=CH), 7,10 (d, 1 H, J = 15,04, CH=CH), 7,82 (s, 2 H, Ph)MS m/z (%): 344 (80) [M<sup>+</sup>], 329 (100), 272 (46), 257 (20), 233 (66), 217 (38), 57 (32), 55 (67)

### **7.2.3. Versuche zur Darstellung der 3,5-Di-tert.-butyl-4-hydroxybenzoyl-acrylsäure**

#### **a) Aldolkondensation** [111]

Es werden 2,5 g (0,01 mol) 3',5'-Di-tert.-butyl-4'-hydroxyacetophenon **7a** und 1,0 g (0,01 mol) Glyoxylsäure-Monohydrat in 10 ml Essigsäure zur Reaktion gebracht. Nach 20stündigem Kochen am Rückfluß gießt man in Eiswasser und zieht mit Ether aus. Die organische Phase wird mit Natriumhydrogencarbonatlösung mehrmals extrahiert, diese mit konzentrierter Salzsäure auf einen sauren pH-Wert gebracht und erneut mit Ether ausgeschüttelt. Der nach dessen Entfernung verbleibende Rückstand wird aus Acetonitril umkristallisiert. Die analytischen Daten des so isolierten gelben Feststoffs entsprechen dem gewünschten Produkt **42**.

#### **3,5-Di-tert.-butyl-4-hydroxybenzoylacrylsäure **42****

$C_{18}H_{24}O_4$

Ausbeute: 1,1 g (36 %)      Ep: 186-188 °C (Subl.)

Analysen: ber. %    gef. %      ber. %    gef. %

    C 71,03    70,96      H 7,95      7,98

$^1H$ -NMR:  $\delta$  = 1,46 (s, 18 H, tert.  $CH_3$ ), 5,85 (s, 1 H, OH), 6,84 (d, 1 H,  $J = 15,63$ ,  $CH=CH$ ),  
7,87 (s, 2 H, Ph), 7,98 (d, 1 H,  $J = 15,62$ ,  $CH=CH$ )

MS m/z (%): 304 (24) [ $M^+$ ], 289 (100), 261 (16), 99 (9), 57 (9)

#### **b) Friedel-Crafts-Acylierung**

Die Reaktionen wurden mit 4,1 g (0,02 mol) 2,6-Di-tert.-butylphenol, 2,5 g (0,025 mol) Maleinsäureanhydrid und 4,0-5,3 g (0,03-0,04 mol) Aluminiumchlorid in Dichlorethan, Dichlormethan oder Schwefelkohlenstoff (40-50 ml) bei Raumtemperatur durchgeführt. Die Zugabe des  $AlCl_3$  erfolgte portionsweise entweder je zur Hälfte zu den separaten Lösungen der Reaktionspartner, die anschließend vereinigt wurden (Tropftrichter), oder zu deren gemeinsamer Lösung. Nach Beendigung der Umsetzung diente ein Gemisch aus Eis und konzentrierter Salzsäure der Zersetzung. In allen Ansätzen waren neben 4-tert.-Butylphenol die beiden nachfolgend aufgeführten nicht literaturbekannten Substanzen **43** und **44** in variierenden Anteilen enthalten. Während **43** durch Ausschütteln der organischen Phase mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung, nachfolgendes Ansäuern und Extrahieren mit Ether abgetrennt wurde, gelang die Isolierung von **44** durch Auszug der wäßrigen Phase mit Dichlormethan.

Die weitere Aufarbeitung, bestehend aus Waschen, Trocknen, Entfernung des Lösungsmittels und Umkristallisation des Rückstandes aus Ligroin, verlief bei beiden Verbindungen identisch.

***cis*-5-tert.-Butyl-2-hydroxybenzoylacrylsäure 43**

C<sub>14</sub>H<sub>16</sub>O<sub>4</sub>

- gelber Feststoff Fp: Zers. ab 86 °C

Analysen: ber. %    gef. %        ber. %    gef. %

          C 67,73    67,14        H 6,49     6,00

<sup>1</sup>H-NMR (C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>): δ = 1,09 (s, 9 H, tert. CH<sub>3</sub>), 5,63 (d, 1 H, J = 12,36, CH=CH), 6,04 (d, 1 H, J = 12,09, CH=CH), 6,89 (d, 1 H, J = 8,79, Ph), 7,10 (d, 1 H, J = 2,47, Ph), 7,32 (d, 1 H, J = 2,48, Ph), 12,00 (br s, 1 H, OH)

MS m/z (%): 248 (47) [M<sup>+</sup>], 233 (100), 215 (72), 203 (94), 187 (42)

Röntgenstrukturanalyse: s. Anhang

***cis*-3,5-Di-tert.-butyl-2-hydroxybenzoylacrylsäure 44**

C<sub>18</sub>H<sub>24</sub>O<sub>4</sub>

- zitronengelbe Plättchen Fp: Zers. ab 123 °C

Analysen: ber. %    gef. %        ber. %    gef. %

          C 71,03    71,02        H 7,95     7,99

<sup>1</sup>H-NMR (C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>): δ = 1,19 (s, 9 H, tert. CH<sub>3</sub>), 1,50 (s, 9 H, tert. CH<sub>3</sub>), 5,58 (d, 1 H, J = 12,09, CH=CH), 6,09 (d, 1 H, J = 12,37, CH=CH), 7,27 (d, 1 H, J = 2,19, Ph), 7,64 (d, 1 H, J = 2,19, Ph), 12,88 (s, 1 H, OH)

MS m/z (%): 304 (25) [M<sup>+</sup>], 289 (39), 271 (16), 259 (100), 57 (57)

**7.2.4. Gewinnung des 1-(3,5-Di-tert.-butyl-4-hydroxyphenyl)-2-propenons**

Als Edukt für diese Umsetzung fungiert 1-(3,5-Di-tert.-butyl-4-hydroxyphenyl)-3-(N,N-dimethylamino)-propan-1-on-HCl, das aus 25,0 g (0,1 mol) 3,5-Di-tert.-butyl-4-hydroxyacetophenon **7a**, 9,1 g (0,3 mol) Paraformaldehyd und 11,0 g (0,135 mol) Dimethylamin-HCl in einer Mischung aus 100 ml Ethanol und 1,4 ml konzentrierter Salzsäure nach der allgemein üblichen Vorschrift [112] dargestellt wird und aus Ethylacetat als weißer Feststoff kristallisiert. 1,0 g (0,003 mol) dieser Verbindung werden in eine Sublimationsapparatur überführt und dort bei einer Temperatur von 130 °C (Ölbad) und einem Vakuum von 4 mbar für insgesamt 20 Stunden belassen, wobei nach jeweils 5 Stunden die sublimierten Kristalle „geerntet“ werden. Die vereinigten Sublimate wäscht man mehrmals mit heißem Ligroin und

filtriert vom darin unlöslichen Edukt ab. Nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels verbleiben weiße Nadeln.

### **1-(3,5-Di-tert.-butyl-4-hydroxyphenyl)-3-(N,N-dimethylamino)-propan-1-on-HCl**

$C_{19}H_{31}NO_2 \cdot HCl$

Ausbeute: 16,5 g (48 %)      Fp: 165-166 °C (Subl.)

Analysen: ber. %    gef. %      ber. %    gef. %      ber. %    gef. %      ber. %    gef. %  
                   C 66,74    66,84      H 9,43      9,30      N 4,09      4,09      Cl 10,37    10,32

$^1H$ -NMR:  $\delta$  = 1,44 (s, 18 H, tert.  $CH_3$ ), 2,78 (s, 3 H,  $NCH_3$ ), 2,81 (s, 3 H,  $NCH_3$ ), 3,50 (t, 2 H,  $CH_2$ ), 3,64 (t, 2 H,  $CH_2$ ), 5,81 (s, 1 H, OH), 7,81 (s, 2 H, Ph)

MS m/z (%): 305 (3) [ $M^+$ ], 245 (2), 233 (2), 72 (7), 58 (100)

### **1-(3,5-Di-tert.-butyl-4-hydroxyphenyl)-2-propenon 45**

$C_{17}H_{24}O_2$

Ausbeute: 0,3 g (40 %)      Fp: 136-137 °C (Subl.; Lit. [186] 124-125 °C)

Analysen: ber. %    gef. %      ber. %    gef. %  
                   C 78,42    78,51      H 9,29      9,10

$^1H$ -NMR:  $\delta$  = 1,46 (s, 18 H, tert.  $CH_3$ ), 5,72 (s, 1 H, OH), 5,82 (dd, 1 H,  $J$  = 1,95 u. 10,45, = $CH_2$ ), 6,37 (dd, 1 H,  $J$  = 1,95 u. 17,08, = $CH_2$ ), 7,16 (dd, 1 H,  $J$  = 10,55 u. 17,18,  $CH=$ ), 7,84 (s, 2 H, Ph)

MS m/z (%): 260 (31) [ $M^+$ ], 245 (100), 233 (5), 217 (9), 55 (52)

## **7.3. Synthese von 3-(3,5-Di-tert.-butyl-4-hydroxyphenyl)-propenderivaten**

### **7.3.1. Reduktion der Carbonylgruppe oder elektrophile Substitution am Aromaten**

#### **3-(3,5-Di-tert.-butyl-4-hydroxyphenyl)-1-(2-thienyl)-propen 46a [76]**

$C_{21}H_{28}OS$

Zu einer Suspension von 1,6 g (0,0046 mol) **24a** in 60 ml getrocknetem 2-Propanol gibt man portionsweise innerhalb von 1 Stunde 0,3 g (0,008 mol) Natriumborhydrid. Man rührt über Nacht, gibt nochmals 0,1 g Natriumborhydrid zu und rührt weitere 6 Stunden. Durch Eingießen in eine Mischung aus Eis und 2 N Salzsäure (ca. 1:1) bildet sich ein braunes Rohprodukt, welches säulenchromatographisch mit Dichlormethan als Eluent und anschließendes Waschen mit wenig kaltem Ethanol zu zitronengelben Kristallen aufgereinigt wird.

Ausbeute: 0,6 g (40 %)      Fp: 111-112 °C (Subl.; Lit. 111-112 °C)

Analysen: ber. %    gef. %      ber. %    gef. %      ber. %    gef. %  
                   C 76,78    76,40      H 8,59      8,63      S 9,76      9,46

<sup>1</sup>H-NMR: δ = 1,42 (s, 18 H, tert. CH<sub>3</sub>), 3,41 (d, 2 H, J = 7,00, CH<sub>2</sub>), 5,07 (s, 1 H, OH), 6,18 (m, 1 H, J = 15,58 u. 7,00, CH=CH), 6,55 (d, 1 H, J = 15,76, CH=CH), 6,87-6,94 (m, 2 H, Hetar), 7,00 (s, 2 H, Ph), 7,07 (br d, 1 H, Hetar)

MS m/z (%): 328 (100) [M<sup>+</sup>], 313 (57), 271 (73), 215 (16), 123 (31), 57 (36)

### **3-(3,5-Di-tert.-butyl-4-hydroxyphenyl)-1-(3-thienyl)-propen 46b**

C<sub>21</sub>H<sub>28</sub>OS

Die Reaktion wird in gleicher Weise wie bei **46a** durchgeführt unter Einsatz von 2,0 g (0,006 mol) **24b**, insgesamt 0,5 g (0,013 mol) Natriumborhydrid und 135 ml 2-Propanol. Das nach der SC erhaltene Rohprodukt wird aus Ethanol/Wasser umkristallisiert.

Ausbeute: 0,4 g (21 %)      Fp: Zers. ab 89 °C

Analysen: ber. %    gef. %      ber. %    gef. %      ber. %    gef. %  
                   C 76,78    76,28      H 8,59      8,59      S 9,76      9,82

<sup>1</sup>H-NMR: δ = 1,42 (s, 18 H, tert. CH<sub>3</sub>), 3,42 (d, 2 H, J = 7,00, CH<sub>2</sub>), 5,06 (s, 1 H, OH), 6,24 (m, 1 H, J = 15,60 u. 6,80, CH=CH), 6,45 (d, 1 H, J = 15,60, CH=CH), 7,01 (s, 2 H, Ph), 7,06-7,23 (m, 3 H, Hetar)

MS m/z (%): 328 (44) [M<sup>+</sup>], 313 (26), 271 (23), 215 (9), 123 (50), 97 (20), 57 (100)

### **3-(3,5-Di-tert.-butyl-4-hydroxyphenyl)-1-phenylpropen 46c**

C<sub>23</sub>H<sub>30</sub>O

Diese Verbindung kann nach zwei unterschiedlichen Verfahren synthetisiert werden:

- Man geht genauso wie bei **46b** mit den dort angegebenen Mengen vor und reinigt durch Umkristallisieren aus Ethanol, was einen gelben Feststoff ergibt.
- Nach [121] stellt man aus 10,4 g (0,05 mol) 2,6-Di-tert.-butylphenol, 24 ml Ameisensäure und 10 ml Essigsäure eine Lösung her, zu der 7,2 ml (0,056 mol) frisch destillierter Zimt-alkohol zugetropft werden und die anschließend mehrere Stunden am Rückfluß erhitzt wird. Nach dem Eingießen in eine Mischung aus Eis und Wasser extrahiert man mit Ether, wäscht mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung und Wasser, trocknet und entfernt den Ether. Der ölige Rückstand kristallisiert teilweise durch Animpfen und kräftiges Anreiben. Der Kristallbrei wird mit Ethanol gewaschen und der Feststoff in mehreren Fraktionen isoliert, die nochmals mit Hilfe von Ethanol umkristallisiert werden.

Ausbeute: a) 0,25 g (13 %)      Fp: 90-91 °C  
                   b) 4,0 g (25 %)              88-91 °C (Lit. [121] 93 °C)

Analysen: ber. %    gef. %      ber. %    gef. %  
                   C 85,65    85,82      H 9,38      9,48

<sup>1</sup>H-NMR: δ = 1,44 (s, 18 H, tert. CH<sub>3</sub>), 3,48 (d, 2 H, J = 6,01, CH<sub>2</sub>), 5,08 (s, 1 H, OH),  
                   6,31-6,52 (m, 2 H, CH=CH), 7,05 (s, 2 H, Ph), 7,20-7,41 (m, 5 H, Ar)

MS m/z (%): 322 (100) [M<sup>+</sup>], 307 (84), 265 (26), 209 (20), 117 (59), 91 (16), 57 (41)

IR (KBr; WZ in cm<sup>-1</sup>): 3643, 2956, 1653, 1436, 1235, 1147, 971, 740, 691

Versuche zur Darstellung von

**4-(3,5-Di-tert.-butyl-4-hydroxyphenyl)-crotonsäure 46d**

C<sub>18</sub>H<sub>26</sub>O<sub>3</sub>

Es wurden 1,0 g (0,003 mol) 3,5-Di-tert.-butyl-4-hydroxybenzoylacrylsäure **42** und 0,25 g (0,007 mol) Natriumborhydrid in 50 ml 2-Propanol zur Reaktion gebracht. Die Aufarbeitung erfolgte nach dem Eingießen in Wasser und dem Ansäuern durch Separation mit Ether und Natronlauge, Säulenchromatographie mit Chloroform und Umfällung aus Ligroin. Der als feine, weiße Nadeln ausgebildete Feststoff konnte bestimmt werden als:

**g-(3,5-Di-tert.-butyl-4-hydroxyphenyl)-g-butyrolakton 47**

C<sub>18</sub>H<sub>26</sub>O<sub>3</sub>

Ausbeute: 0,1 g (12 %)      Fp: 118-121 °C

Analysen: ber. %    gef. %      ber. %    gef. %  
                   C 74,45    74,18      H 9,02      8,86

<sup>1</sup>H-NMR: δ = 1,42 (s, 18 H, tert. CH<sub>3</sub>), 2,18-2,28 (m, 1 H, CH<sub>2</sub>), 2,52-2,69 (m, 3 H, CH<sub>2</sub>),  
                   5,26 (s, 1 H, OH), 5,36-5,44 (m, 1 H, OCH), 7,11 (s, 2 H, Ph)

MS m/z (%): 290 (28) [M<sup>+</sup>], 275 (100), 85 (11), 57 (9)

Ein weiterer Versuch zur Gewinnung von **46d** durch Reduktion wurde mit 1,5 g (0,005 mol) 3,5-Di-tert.-butyl-4-hydroxybenzoylacrylsäure **42**, 0,8 ml (0,016 mol) Hydrazinhydrat und 1,4 g (0,025 mol) fein gepulvertem Kaliumhydroxid in 50 ml Diethylenglykol unternommen. Reaktionsverlauf und Aufarbeitung sind in [114] angegeben. Das nach Entfernung des Ethers verbleibende braune Öl wurde durch SC mit Heptan/Ethylacetat 50:50 fraktioniert und das so gewonnene Hauptprodukt aus Ligroin umkristallisiert. Die Strukturaufklärung ergab das Vorliegen des **3-(3,5-Di-tert.-butyl-4-hydroxyphenyl)-pyrazols 62c** (Daten siehe dort). Die Ausbeute betrug 22 %.

Die Synthese der Zielverbindung **46e** durch Wittig-Reaktion ist Teil des folgenden Kapitels.

### **7.3.2. Darstellung und Umsetzung des (3,5-Di-tert.-butyl-4-hydroxyphenyl)-acetaldehyds**

#### **(3,5-Di-tert.-butyl-4-hydroxyphenyl)-thioessigsäuremorpholid**

$C_{21}H_{31}NO_2S$

Eine Mischung aus 12,4 g (0,05 mol) **7a**, 8,8 ml (0,1 mol) Morpholin und 3,2 g (0,1 mol) Schwefel werden im Ölbad auf 135 °C gebracht und die Schmelze bis zur Beendigung der Reaktion (ca. 16 Stunden) bei dieser Temperatur gehalten [187]. Nach dem Abkühlen löst man in heißem Ethanol und filtriert den Niederschlag ab, der mit wenig eiskaltem Ethanol gewaschen und mehrmals aus Heptan umgefällt wird.

Ausbeute: 8,7 g (50 %)      Fp: 144-146 °C

Analysen: ber. %    gef. %      ber. %    gef. %      ber. %    gef. %      ber. %    gef. %  
                   C 68,73    68,60      H 8,94      8,90      N 4,01      3,87      S 9,17      9,15

$^1H$ -NMR:  $\delta$  = 1,39 (s, 18 H, tert.  $CH_3$ ), 3,33 (t, 2 H,  $CH_2$ ), 3,61-3,72 (m, 4 H,  $CH_2$ ), 4,24 (s, 2 H,  $CSCCH_2$ ), 4,35 (t, 2 H,  $CH_2$ ), 5,10 (s, 1 H, OH), 7,06 (s, 2 H, Ph)

MS m/z (%): 349 (59) [ $M^+$ ], 262 (90), 219 (100), 130 (21), 86 (15), 57 (16)

#### **(3,5-Di-tert.-butyl-4-hydroxyphenyl)-essigsäure**

$C_{16}H_{24}O_3$

Zur Verseifung werden 7,0 g (0,02 mol) (3,5-Di-tert.-butyl-4-hydroxyphenyl)-thioessigsäuremorpholid mit 50 ml halbkonzentrierter Schwefelsäure in 30 ml DMSO am Rückfluß erhitzt. Durch alternierendes Ausschütteln mit Ether, Natronlauge und (nach Ansäuern) erneut mit Ether gewinnt man ein festes Rohprodukt, das zuerst aus Ethanol/Wasser und anschließend aus Heptan umkristallisiert wird, was ein leicht rosa gefärbtes Endprodukt ergibt.

Ausbeute: 1,4 g (26 %)      Fp: 156-159 °C (Lit. [188] 154-156 °C)

Analysen: ber. %    gef. %      ber. %    gef. %  
                   C 72,69    72,50      H 9,15      9,08

$^1H$ -NMR:  $\delta$  = 1,41 (s, 18 H, tert.  $CH_3$ ), 3,53 (s, 2 H,  $CH_2$ ), 5,15 (s, 1 H, OH), 7,06 (s, 2 H, Ph)

MS m/z (%): 264 (27) [ $M^+$ ], 249 (100), 233 (15), 211 (14), 57 (26)

#### **(3,5-Di-tert.-butyl-4-hydroxyphenyl)-essigsäureethylester**

$C_{18}H_{28}O_3$

4,0 g (0,015 mol) (3,5-Di-tert.-butyl-4-hydroxyphenyl)-essigsäure werden 6 Stunden in absolutem Ethanol (40 ml) unter Zusatz von 0,5 ml konzentrierter Schwefelsäure gekocht.

Man kühlt ab und gießt in Eiswasser. Bei guter Kristallisation saugt man ab und wäscht mit Wasser, sonst extrahiert man mit Ether und arbeitet in der üblichen Weise auf. Das so erhaltene weiße Produkt ist für die nachfolgende Umsetzung ausreichend rein.

Ausbeute: 4,2 g (96 %)      Fp: 45-48 °C (Lit. [189] 49-50 °C)

Analysen: ber. %    gef. %      ber. %    gef. %

C 73,93    73,91      H 9,65      9,53

<sup>1</sup>H-NMR:  $\delta$  = 1,25 (t, 3 H, CH<sub>3</sub>), 1,41 (s, 18 H, tert. CH<sub>3</sub>), 3,50 (s, 2 H, CH<sub>2</sub>CO), 4,10 (q, 2 H, OCH<sub>2</sub>), 5,12 (s, 1 H, OH), 7,06 (s, 2 H, Ph)

MS m/z (%): 292 (41) [M<sup>+</sup>], 277 (100), 219 (15), 147 (11), 57 (10)

### **(3,5-Di-tert.-butyl-4-hydroxyphenyl)-acetaldehyd 48**

C<sub>16</sub>H<sub>24</sub>O<sub>2</sub>

Die Reaktion wird in einem Sulfierkolben ausgeführt, der mit mechanischem Rührer, Thermometer und Septum versehen ist und während der gesamten Reaktion mit Argon gespült wird. In diesem löst man 3,9 g (0,01 mol) (3,5-Di-tert.-butyl-4-hydroxyphenyl)-essigsäureethylester in 150 ml trockenem Heptan und kühlt diese Lösung auf -70 °C. Durch das Septum werden dann 28 ml einer 1,0 M Lösung von Diisobutylaluminiumhydrid in Heptan langsam eingespritzt, wobei leichte Gasentwicklung auftritt und sich die trübe Lösung klärt. Man rührt 3 Stunden bei -70 °C, gibt dann eine Mischung aus 5,5 ml konzentrierter Schwefelsäure und 60 ml Wasser zu und läßt über Nacht bei Raumtemperatur stehen. Am nächsten Morgen werden die Phasen getrennt und die wäßrige mehrmals mit Heptan extrahiert. Nach Waschen und Trocknen der vereinigten organischen Phasen werden diese auf ca.  $\frac{1}{6}$  ihres Volumens eingengt und gekühlt. Der gebildete weiße Feststoff wird abgesaugt und mit wenig kaltem Heptan gewaschen. Durch weiteres Einengen der Mutterlauge kann eine zweite Fraktion gewonnen werden.

Ausbeute: 1,5 (46 %)      Fp: 75-78 °C (Lit. [124] 74-76 °C)

Analysen: ber. %    gef. %      ber. %    gef. %

C 77,38    77,30      H 9,74      9,91

<sup>1</sup>H-NMR:  $\delta$  = 1,42 (s, 18 H, tert. CH<sub>3</sub>), 3,56 (d, 2 H, CH<sub>2</sub>CO), 5,17 (s, 1 H, OH), 6,97 (s, 2 H, Ph), 9,70 (t, 1 H, CHO)

MS m/z (%): 248 (27) [M<sup>+</sup>], 233 (35), 219 (100), 103 (9), 57 (15)

**(3,5-Di-tert.-butyl-4-hydroxyphenyl)-acetaldehyd-semicarbazon 49**C<sub>17</sub>H<sub>27</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>

Nach der allgemeinen Vorschrift des ORGANIKUMS [190] werden 0,2 g (0,0008 mol) (3,5-Di-tert.-butyl-4-hydroxyphenyl)-acetaldehyd **48** mit einer aus 1,0 g Semicarbazid-HCl, 1,0 g wasserfreiem Natriumacetat und 10 ml absolutem Ethanol hergestellten Lösung von Semicarbazidacetat versetzt und 45 Minuten auf dem Wasserbad erwärmt. Nach Zugabe von Wasser bis zur Trübung bleibt der Ansatz über Nacht stehen. Das auskristallisierte rosa-farbene Semicarbazon wird abgesaugt und zweimal aus wässrigem Alkohol zu weißen Nadeln umkristallisiert.

Ausbeute: 0,08 g (32 %)      Fp: Zers. ab 186 °CAnalysen: ber. %    gef. %      ber. %    gef. %      ber. %    gef. %

C 66,85    66,72      H 8,91    9,01      N 13,76    13,53

<sup>1</sup>H-NMR: δ = 1,41 (s, 18 H, tert. CH<sub>3</sub>), 3,44 (d, 2 H, CH<sub>2</sub>), 5,13 (s, 1 H, OH), 6,96 (s, 2 H, Ph), 7,09 (t, 1 H, CH=), 8,31 (br s, 1 H, NH)MS m/z (%): 305 (100) [M<sup>+</sup>], 230 (20), 205 (14), 174 (63), 134 (31), 57 (47)**4-(3,5-Di-tert.-butyl-4-hydroxyphenyl)-crotonsäuremethylester 46e**C<sub>19</sub>H<sub>28</sub>O<sub>3</sub>

In eine Suspension von 2,1 g (0,0063 mol) (Methoxycarbonylmethylen)-triphenylphosphoran in 20 ml Benzol tropft man die Lösung von 1,5 g (0,006 mol) (3,5-Di-tert.-butyl-4-hydroxyphenyl)-acetaldehyd **48** in 10 ml Benzol ein, worauf ein klares Gemisch entsteht und rührt über drei Stunden bei Raumtemperatur. Das Benzol wird im Vakuum entfernt und der ölige Rückstand mit 25 ml Petrolether versetzt. Das dadurch ausfallende Triphenylphosphin-oxid wird abfiltriert und das Filtrat zur Trockne eingedampft. Den festen Rückstand unterzieht man einer SC mit Dichlormethan als Eluent und erhält so einen weißen Feststoff als Produkt.

Ausbeute: 1,1 g (60 %)      Fp: 86-90 °CAnalysen: ber. %    gef. %      ber. %    gef. %

C 74,96    74,79      H 9,27    9,43

<sup>1</sup>H-NMR: δ = 1,41 (s, 18 H, tert. CH<sub>3</sub>), 3,41 (dd, 2 H, J = 6,98, CH<sub>2</sub>), 3,71 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 5,09 (s, 1 H, OH), 5,81 (d, 1 H, J = 15,43, CH=CH), 6,93 (s, 2 H, Ph), 7,08 (dt, 1 H, J = 6,93 u. 15,43, CH=CH)MS m/z (%): 304 (78) [M<sup>+</sup>], 289 (100), 201 (30), 129 (11), 115 (13), 57 (59)

## 7.4. Synthese aliphatischer und cyclischer Verbindungen aus Chalconderivaten

### 7.4.1. Additionsreaktionen an die Doppelbindung

#### **1-(4-Acetoxy-3,5-di-tert.-butylphenyl)-3-phenyl-2-propenon **50****

$C_{25}H_{30}O_3$

Man erhitzt 4,0 g (0,012 mol) 1-(3,5-Di-tert.-butyl-4-hydroxyphenyl)-3-phenyl-2-propenon **8** mit 10 ml (0,1 mol) frisch destilliertem Acetanhydrid und 5 Tropfen konzentrierter Schwefelsäure 20 Minuten am Rückfluß. Der nach dem Abkühlen über Nacht vorgefundene Kristallbrei wird trocken gesaugt und mit reichlich Wasser gewaschen. Einen weiteren Reinigungseffekt erzielt man durch Umkristallisieren aus Hexan/Ethylacetat, woraus man hellgelbe Kristalle isolieren kann.

Ausbeute: 3,9 g (86 %)      Fp: 165-167 °C (Subl.)

Analysen: ber. %    gef. %      ber. %    gef. %

    C 79,33    79,11      H 7,99      7,89

$^1H$ -NMR:  $\delta$  = 1,41 (s, 18 H, tert.  $CH_3$ ), 2,39 (s, 3 H,  $CH_3$ ), 7,40-7,46 (m, 3 H, Ar), 7,47 (d, 1 H, J = 15,63,  $\underline{CH=CH}$ ), 7,62-7,67 (d, 2 H, Ar), 7,81 (d, 1 H, J = 15,82,  $\underline{CH=CH}$ ), 7,99 (s, 2 H, Ph)

MS m/z (%): 378 (7) [ $M^+$ ], 336 (100), 321 (86), 279 (20), 205 (10), 131 (41), 103 (21), 57 (11)

#### **1-(4-Acetoxy-3,5-di-tert.-butylphenyl)-3-cyano-3-phenylpropan-1-on **51b****

$C_{26}H_{31}NO_3$

Zu einer Suspension von 1,1 g (0,003 mol) 1-(4-Acetoxy-3,5-di-tert.-butylphenyl)-3-phenyl-2-propenon **50** in 0,7 ml (0,008 mol) 2-Hydroxyisobuttersäurenitril und 40 ml Methanol gibt man eine Lösung von 0,075 g Natriumcarbonat in 1 ml Wasser und erhitzt unter DC-Kontrolle am Rückfluß. Das weiße Produkt kristallisiert aus der eingeeengten Lösung.

Ausbeute: 0,9 g (76 %)      Fp: 160-162 °C (Subl.)

Analysen: ber. %    gef. %      ber. %    gef. %      ber. %    gef. %

    C 77,01    76,63      H 7,70      7,74      N 3,45      3,47

$^1H$ -NMR:  $\delta$  = 1,36 (s, 18 H, tert.  $CH_3$ ), 2,37 (s, 3 H,  $CH_3$ ), 3,44-3,76 (dq, 2 H,  $CH_2$ ), 4,58 (t, 1 H, CH), 7,34-7,47 (m, 5 H, Ar), 7,89 (d, 2 H, Ph)

MS m/z (%): 405 (9) [ $M^+$ ], 363 (100), 348 (33), 307 (18), 247 (24), 233 (57), 217 (13), 57 (12)

**1-(3,5-Di-tert.-butyl-4-hydroxyphenyl)-3-methylsulfanyl-3-phenylpropan-1-on 52**C<sub>24</sub>H<sub>32</sub>SO<sub>2</sub>

Zu einer siedenden Lösung von 2,0 g (0,006 mol) 1-(3,5-Di-tert.-butyl-4-hydroxyphenyl)-3-phenyl-2-propenon **8** und 6,7 g (0,024 mol) S-Methylisothiuroniumsulfat in 100 ml Ethanol werden 5 ml Natronlauge (4 g NaOH in 100 ml Wasser) in zwei Portionen zugegeben und der Ansatz weitere 5 Stunden erhitzt. Nach dem Abkühlen wird von ausgefallenem Feststoff abfiltriert und das Filtrat in ein Gemisch aus Eis und Wasser eingegossen. Nach der üblichen Aufarbeitung (Ausethern etc.) erhält man ein gelbes Öl, welches allmählich zu einem gelben Feststoff erstarrt.

Ausbeute: 2,2 g (95 %)      Fp: 56-62 °CAnalysen: ber. %    gef. %      ber. %    gef. %      ber. %    gef. %

C 74,95    74,66      H 8,38    8,22      S 8,34    8,20

<sup>1</sup>H-NMR: δ = 1,45 (s, 18 H, tert. CH<sub>3</sub>), 1,94 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>), 3,42-3,56 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>), 4,47 (t, 1 H, CH), 5,71 (s, 1 H, OH), 7,19-7,43 (m, 5 H, Ar), 7,80 (d, 2 H, Ph)MS m/z (%): 384 (16) [M<sup>+</sup>], 338 (9), 233 (100), 217 (6), 137 (8), 57 (6)

Versuche zur Darstellung von

**1-(3,5-Di-tert.-butyl-4-hydroxyphenyl)-2,3-epoxy-3-phenylpropan-1-on**C<sub>23</sub>H<sub>28</sub>O<sub>3</sub>

Dabei wurden unter Rühren bei Raumtemperatur insgesamt (z.T. portionsweise Zugabe nach DC-Kontrolle) umgesetzt:

- 0,7 g (0,002 mol) 1-(3,5-Di-tert.-butyl-4-hydroxyphenyl)-3-phenyl-2-propenon **8**, 1,8 ml 17,5%ige Wasserstoffperoxidlösung, 1,2 ml 2 N Natronlauge in 20 ml Aceton
- 1,0 g (0,003 mol) 1-(3,5-Di-tert.-butyl-4-hydroxyphenyl)-3-phenyl-2-propenon **8**, 6,8 ml Natriumhypochloritlösung (> 4 % aktives Chlor) in 7 ml Pyridin
- 1,0 g (0,003 mol) 1-(3,5-Di-tert.-butyl-4-hydroxyphenyl)-3-phenyl-2-propenon **8**, 2,8 g m-Chlorperbenzoesäure (Gehalt: 55 %; 0,009 mol) in 32 ml Dichlormethan

Die Aufarbeitung erfolgte bei a) und b) durch Eingießen in Eiswasser und Etherextraktion nach dem Ansäuern mit konzentrierter Salzsäure. Der nach dem Abdampfen des Lösungsmittels verbleibende Rückstand löste sich in heißem Hexan und enthielt als Hauptprodukte die daraus kristallisierende **Zimtsäure** und das in der Mutterlauge verbleibende **2,6-Di-tert.-butylbenzochinon**, das durch SC (Hexan/Ether 4:1) gereinigt wurde. Vergleichende DC-, GC-MS- und NMR-Untersuchungen mit den kommerziell erhältlichen Substanzen bestätigten die Identität.

Bei Ansatz c) mit m-Chlorperbenzoesäure als Reagens wurde in der dafür üblichen Manier aufgearbeitet (Waschen mit 10%iger Natriumsulfidlösung, 5%iger Natriumhydrogencarbonatlösung, Wasser und gesättigter Kochsalzlösung; Trocknen mit Natriumsulfat; Abdampfen des Dichlormethans). Der kristalline Rückstand wurde mit Hexan/Ether 4:1 säulenchromatographisch getrennt und enthielt die als Mischung NMR-spektroskopisch aufgeklärten Produkte **53a/b**. Eine kleine Menge reines **53b** konnte durch fraktionierte Kristallisation mit Hexan/Ether und Hexan aus dem Rückstand isoliert und charakterisiert werden.

**Zimtsäure-(3,5-di-tert.-butyl-4-hydroxyphenyl)-ester 53a**

$C_{23}H_{28}O_3$

$^1H$ -NMR:  $\delta = 1,43$  (s, 18 H, tert.  $CH_3$ ), 5,09 (s, 1 H, OH), 6,61 (d, 1 H,  $J = 16,01$ ,  $\underline{CH=CH}$ ), 6,94 (s, 2 H, Ph), 7,34-7,43 (m, 3 H, Ar), 7,56-7,58 (m, 2 H, Ar), 7,83 (d, 1 H,  $J = 16,02$ ,  $\underline{CH=CH}$ )

$^{13}C$ -NMR:  $\delta = 30,00$ ; 34,50; 117,75; 117,88; 128,19; 128,93; 130,48; 134,33; 136,93; 143,44; 146,02; 151,35; 165,93

**2,3-Epoxyzimtsäure-(3,5-di-tert.-butyl-4-hydroxyphenyl)-ester 53b**

$C_{23}H_{28}O_4$

Ausbeute: 0,15 g                      Fp: 118-124 °C

Analysen: ber. %    gef. %            ber. %    gef. %  
                   C 74,97    74,42            H 7,66    7,66

$^1H$ -NMR:  $\delta = 1,42$  (s, 18 H, tert.  $CH_3$ ), 3,69 (d, 1 H,  $J = 1,76$ ,  $\underline{CH-CH}$ ), 4,23 (d, 1 H,  $J = 1,75$ ,  $\underline{CH-CH}$ ), 5,13 (s, 1 H, OH), 6,92 (s, 2 H, Ph), 7,32-7,43 (m, 5 H, Ar),

$^{13}C$ -NMR:  $\delta = 30,07$ ; 34,49; 56,79; 58,30; 117,49; 125,93; 128,71; 129,12; 134,81; 137,07; 142,89; 151,71; 167,25

MS m/z (%): 368 (100) [ $M^+$ ], 353 (44), 324 (72), 311 (41), 255 (16), 221 (38), 207 (22), 131 (22), 120 (19), 91 (39), 57 (25)

**1-(4-Acetoxy-3,5-di-tert.-butylphenyl)-2,3-epoxy-3-phenylpropan-1-on 54**

$C_{25}H_{30}O_4$

In Analogie zu Ansatz b) werden 1,0 g (0,0026 mol) 1-(4-Acetoxy-3,5-di-tert.-butylphenyl)-3-phenyl-2-propenon **50**, 7,0 ml Natriumhypochloritlösung (13%ig) und 10 ml Pyridin eingesetzt. Durch Eingießen in Eiswasser und Zugabe konzentrierter Salzsäure bildet sich ein gelb-brauner Feststoff, der durch SC mit Dichlormethan vom unumgesetzten Edukt abgetrennt wird und, aus Hexan umkristallisiert, ein weißes Produkt ergibt.

Ausbeute: 0,3 g (29 %)      Fp: 125-128 °C

Analysen: ber. %    gef. %      ber. %    gef. %

C 76,11    75,74      H 7,66      7,78

<sup>1</sup>H-NMR: δ = 1,33 (d, 18 H, tert. CH<sub>3</sub>), 2,35 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>), 4,06 (d, 1 H, J = 1,96, CH-CH),  
4,18 (d, 1 H, J = 1,95, CH-CH), 7,34-7,38 (m, 5 H, Ar), 8,00 (s, 2 H, Ph)

<sup>13</sup>C-NMR: δ = 22,44; 31,15; 35,61; 59,18; 61,46; 125,82; 126,93; 128,85; 129,07; 132,71;  
135,66; 143,77; 143,86; 170,58; 193,01

MS m/z (%): 394 (10) [M<sup>+</sup>], 352 (28), 233 (100), 57 (13)

### 1-(3,5-Di-tert.-butyl-4-hydroxyphenyl)-2,3-epoxy-3-phenylpropan 55

C<sub>23</sub>H<sub>30</sub>O<sub>2</sub>

Die Synthese verläuft wie bei Ansatz c) beschrieben mit 1,0 g (0,003 mol) 3-(3,5-Di-tert.-butyl-4-hydroxyphenyl)-1-phenylpropen **46c** und 1,3 g m-Chlorperbenzoesäure (Gehalt: 55 %; 0,004 mol) in 25 ml Dichlormethan. Durch Umkristallisation aus Ethanol werden weiße, vier- und sechseckige Kristalle erhalten.

Ausbeute: 0,7 g (67 %)      Fp: 94-98 °C

Analysen: ber. %    gef. %      ber. %    gef. %

C 81,61    81,47      H 8,93      8,99

<sup>1</sup>H-NMR (Aceton-D<sub>6</sub>): δ = 1,41 (s, 18 H, tert. CH<sub>3</sub>), 2,88 (d, 2 H, J = 5,67, CH<sub>2</sub>), 3,07-3,14  
(m, 1 H, CH-CH), 3,80 (d, 1 H, J = 1,95, CH-CH), 5,89 (s, 1 H,  
OH), 7,13 (s, 2 H, Ph), 7,26-7,34 (m, 5 H, Ar)

MS m/z (%): 338 (16) [M<sup>+</sup>], 323 (10), 295 (100), 281 (14), 219 (34), 91 (10), 57 (13)

### 3-Chlorbenzoesäure-[1-(3,5-di-tert.-butyl-4-hydroxyphenyl)-2-hydroxy-3-oxo-3-phenyl]-propylester 56    C<sub>30</sub>H<sub>33</sub>ClO<sub>5</sub>

Da dieser Versuch dem Vergleich der beiden Chalcone **8** und **32a** dienen sollte, wurde er wie bei Ansatz c) beschrieben mit 3-(3,5-Di-tert.-butyl-4-hydroxyphenyl)-1-phenyl-2-propenon **32a** als Edukt mit identischen Mengen und Arbeitsschritten durchgeführt. Abweichend war lediglich die Weiterverarbeitung des kristallinen Rückstandes, der hier aus Ligroin/Ethylacetat umkristallisiert wurde (beiger Feststoff).

Ausbeute: 0,5 g (33 %)      Fp: Zers. ab 122 °C

Analysen: ber. %    gef. %      ber. %    gef. %      ber. %    gef. %

C 70,79    70,61      H 6,53      6,69      Cl 6,96      6,46

$^1\text{H-NMR}$ :  $\delta = 1,36$  (s, 18 H, tert.  $\text{CH}_3$ ), 5,17 (s, 1 H, OH), 5,43 (d, 1 H,  $J = 4,69$ ,  $\text{COCH-CH}$ ), 6,16 (d, 1 H,  $J = 4,50$ ,  $\text{COCH-CH}$ ), 7,13 (s, 2 H, Ph), 7,31-7,83 (m, 9 H, Ar)

$^{13}\text{C-NMR}$ :  $\delta = 30,04$ ; 34,16; 75,09; 77,62; 124,11; 126,35; 127,91; 128,63; 128,83; 129,76; 129,82; 131,73; 133,24; 134,01; 134,61; 135,05; 135,93; 154,26; 164,28; 199,95

MS m/z (%): 508 [ $\text{M}^+$ ] durch MALDI-TOF-Massenspektrometrie (s. Kap. 4.2.2.)

373 (36), 352 (28), 234 (12), 219 (93), 139 (100), 111 (12), 105 (82), 77 (14), 57 (14), 51 (59)

Röntgenstrukturanalyse: s. Anhang

## **7.4.2. Reaktion mit Aminen**

### a) Versuch zur Darstellung von **3-Anilino-1-(3,5-di-tert.-butyl-4-hydroxyphenyl)-3-phenylpropan-1-on 57**

In Anlehnung an Experimente von SNYDER [134] wurden 2,48 g (0,01 mol) 3',5'-Di-tert.-butyl-4'-hydroxyacetophenon **7a** in 155 ml trockenem Ether mit 2,86 g (0,016 mol) Benzalanilin und 2,5 ml (0,02 mol) Bortrifluorid-Diethylether-Komplex bei Raumtemperatur gerührt. Aus dem Rückstand der Etherlösung wurde durch Erhitzen mit Ligroin ein Feststoff isoliert, der sich als 1-(3,5-Di-tert.-butyl-4-hydroxyphenyl)-3-phenyl-2-propenon **8** herausstellte (Ausbeute: 1,1 g; 33 %).

### b) Versuch zur Umsetzung mit n-Butylamin

1,0 g (0,003 mol) 1-(3,5-Di-tert.-butyl-4-hydroxyphenyl)-3-phenyl-2-propenon **8** wurden mit insgesamt 2,0 ml (0,02 mol; Zugabe in 4 Portionen zu je 0,5 ml) und einigen Kristallen p-Toluolsulfonsäure in 25 ml Toluol am Wasserabscheider erhitzt. Auf das Waschen mit Wasser und Trocknen mit Natriumsulfat folgte das Einengen der organischen Phase und Absaugen der nach Kühlung entstandenen Kristalle. Diese hatten nach der Umkristallisation aus Pentan eine braun-gelbe Farbe und wurden identifiziert als:

**3',5'-Di-tert.-butyl-4'-hydroxyacetophenon-N-butylimin 58**  
 $\text{C}_{20}\text{H}_{33}\text{NO}$

Ausbeute: 0,3 g (33 %)      Fp: 133-137 °C (Subl.)

<u>Analysen</u> : ber. %		gef. %		ber. %		gef. %		
C	79,15	79,05	H	10,96	11,23	N	4,62	4,47

<sup>1</sup>H-NMR:  $\delta = 0,95$  (t, 3 H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1,24-1,75 (m, 22 H, tert. CH<sub>3</sub> u. CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 2,18 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>), 3,42 (t, 2 H, NCH<sub>2</sub>), 5,30 (s, 1 H, OH), 7,57 (s, 2 H, Ph)

MS m/z (%): 303 (6) [M<sup>+</sup>], 288 (100), 274 (27), 260 (48), 232 (41), 204 (62), 91 (28), 57 (41)

### **7.4.3. Darstellung von Hydrazonen und Ketoximen**

#### **1-(3,5-Di-tert.-butyl-4-hydroxyphenyl)-3-phenyl-2-propenon-(2-pyridylhydrazon) 59a**

C<sub>28</sub>H<sub>33</sub>N<sub>3</sub>O

2,0 g (0,006 mol) 1-(3,5-Di-tert.-butyl-4-hydroxyphenyl)-3-phenyl-2-propenon **8** und 0,8 g (0,007 mol) 2-Hydrazinopyridin werden in 100 ml Ethanol unter Zusatz von 0,7 ml konzentrierter Salzsäure fünf Stunden unter Rückfluß erhitzt und anschließend in ein Eis/Wasser-Gemisch eingegossen. Nach dem Neutralisieren mit Natriumhydrogencarbonatlösung ballt sich ein Niederschlag zusammen, der abgesaugt und aus Ligroin/Ethylacetat umkristallisiert wird. Das cremefarbene Produkt besitzt eine flache, rhombische Kristallform.

Ausbeute: 1,6 g (62 %)      Fp: Zers. ab 172 °C

Analysen: ber. %    gef. %      ber. %    gef. %      ber. %    gef. %

C 78,65    78,41      H 7,78    7,87      N 9,83    9,76

<sup>1</sup>H-NMR:  $\delta = 1,45$  (s, 18 H, tert. CH<sub>3</sub>), 5,41 (s, 1 H, OH), 6,29 (d, 1 H, J = 16,24, CH=CH), 6,70-6,74 (m, 1 H, Hetar), 7,03 (s, 2 H, Ph), 7,19 (d, 1 H, J = 16,14, CH=CH), 7,19-7,62 (m, 7 H, Ar u. Hetar), 8,02 (d, 1 H, Hetar), 8,27 (br s, 1 H, NH)

MS m/z (%): 427 (98) [M<sup>+</sup>], 370 (10), 350 (91), 334 (57), 318 (44), 294 (32), 278 (16), 249 (15), 238 (19), 222 (34), 195 (100), 119 (24), 94 (20), 57 (40)

#### **1-(3,5-Di-tert.-butyl-4-hydroxyphenyl)-3-phenyl-2-propenon-phenylhydrazon 59b**

C<sub>29</sub>H<sub>34</sub>N<sub>2</sub>O

Eine Lösung, hergestellt aus 2,0 g (0,006 mol) 1-(3,5-Di-tert.-butyl-4-hydroxyphenyl)-3-phenyl-2-propenon **8**, 1,0 g (0,007 mol) Phenylhydrazin-HCl und 60 ml Ethanol und gepuffert mit 1,0 g Natriumacetat (gelöst in 5 ml Wasser) und einigen Tropfen Essigsäure, wird wie bei **59a** angegeben behandelt, wobei der Neutralisationsschritt entfällt. Da kein absaugbarer Feststoff entsteht, wird mit Chloroform extrahiert und das so gewonnene Rohprodukt mehrmals aus Ethanol und abschließend aus Methanol umgefällt, wodurch noch reichlich vorhandenes Edukt sowie die zahlreichen Nebenprodukte abgetrennt und zitronengelbe Kristalle gewonnen werden.

Ausbeute: 0,1 g (4 %)      Fp: Zers. ab 124 °C

Analysen: ber. %    gef. %      ber. %    gef. %      ber. %    gef. %  
                   C 81,65    81,56      H 8,03      8,07      N 6,57      6,56

<sup>1</sup>H-NMR (C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>): δ = 1,25 (s, 18 H, tert. CH<sub>3</sub>), 5,11 (s, 1 H, OH), 6,58 (d, 1 H, J = 16,21, CH=CH), 6,72-6,76 (m, 1 H, Ar), 6,91-7,16 (m, 9 H, Ar), 7,26 (s, 2 H, Ph), 7,62 (d, 1 H, J = 16,40, CH=CH), 7,82 (s, 1 H, NH)

MS m/z (%): 426 (100) [M<sup>+</sup>], 409 (29), 349 (6), 265 (9), 294 (32), 91 (19), 77 (9), 57 (40)

IR (KBr; WZ in cm<sup>-1</sup>): 2957, 2357, 1653, 1603, 1540, 1505, 1435, 1248, 1235, 1135, 968, 748, 694

**1-(3,5-Di-tert.-butyl-4-hydroxyphenyl)-3-phenyl-2-propenon-(2-benzothiazolyldiazon)**  
**59c**    C<sub>30</sub>H<sub>33</sub>N<sub>3</sub>OS

Man geht wie unter **59a** beschrieben vor mit 2-Hydrazinobenzothiazol als Edukt. Im Rohprodukt ist sowohl das Hydrazon als auch das Pyrazolin (**60c**) enthalten, die Trennung gelingt durch fraktionierte Kristallisation aus Ligroin/Ethylacetat.

Ausbeute: 0,8 g (28 %)      Fp: 162-166 °C

Analysen: ber. %    gef. %      ber. %    gef. %      ber. %    gef. %      ber. %    gef. %  
                   C 74,49    74,54      H 6,87      6,87      N 8,68      8,54      S 6,63      6,42

<sup>1</sup>H-NMR: δ = 1,48 (s, 18 H, tert. CH<sub>3</sub>), 5,50 (br s, 1 H, OH), 6,41 (d, 1 H, J = 16,21, CH=CH), 7,05 (s, 2 H, Ph), 7,14-7,71 (m, 10 H, Ar u. Hetaar u. NH), 7,20 (d, 1 H, J = 16,21, CH=CH)

MS m/z (%): 483 (100) [M<sup>+</sup>], 334 (51), 318 (59), 291 (15), 278 (20), 252 (22), 175 (11), 150 (38), 115 (14), 103 (35), 91 (20), 77 (24), 57 (69)

**1-(3,5-Di-tert.-butyl-4-hydroxyphenyl)-3-(4-pyridyl)-2-propenon-phenylhydrazon**  
**59h**    C<sub>28</sub>H<sub>33</sub>N<sub>3</sub>O

Es werden 1,1 g (0,003 mol) 1-(3,5-Di-tert.-butyl-4-hydroxyphenyl)-3-(4-pyridyl)-2-propenon **27c**, 0,6 g (0,004 mol) Phenylhydrazin-HCl und 60 ml Ethanol eingesetzt. Das weitere Vorgehen entspricht dem bereits beschriebenen (Erhitzen am Rückfluß, Eingießen in Eiswasser, Absaugen, Umkristallisieren aus Ligroin/Ethylacetat). Das Produkt fällt als gelber, feiner Niederschlag aus.

Ausbeute: 0,96 g (70 %)      Fp: 152-159 °C

Analysen: ber. %    gef. %      ber. %    gef. %      ber. %    gef. %  
                   C 78,65    78,45      H 7,78      7,74      N 9,83      9,63

$^1\text{H-NMR}$ :  $\delta = 1,46$  (s, 18 H, tert.  $\text{CH}_3$ ), 5,50 (br s, 1 H, OH), 6,19 (d, 1 H,  $J = 16,21$ ,  $\text{CH}=\text{CH}$ ), 6,85-7,42 (m, 7 H, Ar u. Heter), 7,04 (s, 2 H, Ph), 7,48 (d, 1 H,  $J = 16,21$ ,  $\text{CH}=\text{CH}$ ), 7,88 (br s, 1 H, NH), 8,48 (br s, 2 H, Heter)

MS m/z (%): 427 (100) [ $\text{M}^+$ ], 322 (15), 266 (21), 91 (13), 57 (15)

**(E)-1-(3,5-Di-tert.-butyl-4-hydroxyphenyl)-3-phenyl-2-propenon-oxim 63a**

$\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{NO}_2$

6,0 g (0,018 mol) 1-(3,5-Di-tert.-butyl-4-hydroxyphenyl)-3-phenyl-2-propenon **8** und 2,5 g (0,036 mol) Hydroxylamin-HCl werden in 25 ml Pyridin eine Stunde bei Raumtemperatur und zur Vervollständigung der Umsetzung noch eine weitere Stunde bei einer Temperatur von 110 °C (Ölbad) gerührt. Man gießt in Eiswasser, saugt den gebildeten Feststoff ab und kristallisiert aus Acetonitril um, was zu weißen, rhombischen Kristallen führt.

Ausbeute: 3,5 g (55 %)      Fp: Zers. ab 174 °C

Analysen: ber. %    gef. %      ber. %    gef. %      ber. %    gef. %  
                   C 78,60    78,48      H 8,32    8,29      N 3,98    4,02

$^1\text{H-NMR}$  (Aceton- $\text{D}_6$ ):  $\delta = 1,45$  (s, 18 H, tert.  $\text{CH}_3$ ), 6,22 (s, 1 H, OH), 6,87 (d, 1 H,  $J = 16,60$ ,  $\text{CH}=\text{CH}$ ), 7,31-7,40 (m, 5 H, Ar u. Ph), 7,57 (d, 2 H, Ar), 7,72 (d, 1 H,  $J = 16,85$ ,  $\text{CH}=\text{CH}$ ), 10,36 (s, 1 H, NOH)

MS m/z (%): 351 (96) [ $\text{M}^+$ ], 350 (100), 336 (45), 334 (42), 278 (13), 145 (9), 137 (11), 57 (20)

IR (KBr; WZ in  $\text{cm}^{-1}$ ): 3619, 2963, 1616, 1457, 1339, 1234, 1134, 950, 886, 752, 679

**(Z)-1-(3,5-Di-tert.-butyl-4-hydroxyphenyl)-3-phenyl-2-propenon-oxim 63b**

$\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{NO}_2$

Es werden 0,5 g (0,0014 mol) (E)-1-(3,5-Di-tert.-butyl-4-hydroxyphenyl)-3-phenyl-2-propenonoxim **63a** in 10 ml Ethanol unter Zusatz von einigen Tropfen konzentrierter Salzsäure gekocht. Durch Eingießen in Eiswasser und Neutralisieren mit Natriumhydrogencarbonatlösung bildet sich ein bräunliches Öl, das mit Ether extrahiert wird. Der Etherrückstand wird mit Hexan ausgekocht, aus welchem ein oranger Feststoff ausfällt, der durch Reinigung mit Hexan/Ethylacetat eine hellbeige Farbe annimmt.

Ausbeute: 0,05 g (10 %)      Fp: 226-230 °C (Subl.)

Analysen: ber. %    gef. %      ber. %    gef. %      ber. %    gef. %  
                   C 78,60    78,20      H 8,32    8,28      N 3,98    3,96

$^1\text{H-NMR}$  (Aceton- $\text{D}_6$ ):  $\delta = 1,43$  (s, 18 H, tert.  $\text{CH}_3$ ), 5,92 (s, 1 H, OH), 6,83 (d, 1 H,  $\text{J} = 15,63$ ,  $\text{CH}=\text{CH}$ ), 7,35-7,65 (m, 7 H, Ar u. Ph), 7,63 (d, 1 H,  $\text{J} = 15,63$ ,  $\text{CH}=\text{CH}$ ), 9,19 (br s, 1 H, NOH)

MS m/z (%): 351 (62) [ $\text{M}^+$ ], 336 (6), 221 (100), 206 (12), 131 (46), 103 (29), 77 (11), 57 (10)

### **1-(3,5-Di-tert.-butyl-4-hydroxyphenyl)-3-phenyl-2-propenon-O-methyloxim 64**

$\text{C}_{24}\text{H}_{31}\text{NO}_2$

2,0 g (0,006 mol) 1-(3,5-Di-tert.-butyl-4-hydroxyphenyl)-3-phenyl-2-propenon **8** und 1,0 g (0,012 mol) O-Methylhydroxylamin-HCl werden in 100 ml Ethanol am Rückfluß erhitzt. Die Aufarbeitung besteht aus Eingießen in Eiswasser, Separation mit Ether und mehrmaligem Umkristallisieren aus Acetonitril bzw. wäßrigem Acetonitril. Die Kristalle sind lachsfarben und quaderförmig.

Ausbeute: 1,3 g (59 %)      Fp: 101-108 °C

<u>Analysen</u> : ber. %	gef. %	ber. %	gef. %	ber. %	gef. %			
C	78,86	78,82	H	8,55	8,50	N	3,83	3,86

$^1\text{H-NMR}$ :  $\delta = 1,46$  (s, 18 H, tert.  $\text{CH}_3$ ), 4,06 (s, 3 H,  $\text{CH}_3$ ), 5,36 (s, 1 H, OH), 6,82 (d, 1 H,  $\text{J} = 16,41$ ,  $\text{CH}=\text{CH}$ ), 7,19-7,51 (m, 7 H, Ar u. Ph), 7,57 (d, 1 H,  $\text{J} = 16,60$ ,  $\text{CH}=\text{CH}$ )

MS m/z (%): 365 (100) [ $\text{M}^+$ ], 350 (28), 334 (71), 278 (13), 145 (9), 159 (11), 103 (13), 57 (9)

## **7.4.4. Darstellung von Pyrazolderivaten**

### **a) 5-Aryl-4,5-dihydropyrazolderivate 60**

#### Methode a):

Als Ausgangsstoff fungieren die entsprechend substituierten Hydrazone **59** (0,001 mol), die durch Erhitzen (Rückfluß) in 10 ml Ethanol unter Zusatz von 5 Tropfen konzentrierter Salzsäure cyclisiert werden. Auch hier gelingt die Isolierung des Rohprodukts durch Abfiltrieren oder Ausethern nach dem Eingießen in eine Mischung aus Eis und Wasser und eventuelles Neutralisieren mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung. Für die weitere Reinigung genügt die Umkristallisation aus dem jeweils angegebenen Lösungsmittel.

#### Methode b):

Dabei wird das jeweilige Chalcon mit einem Überschuß Phenylhydrazin-HCl bzw. Hydrazinhydrat in Ethanol als Lösungsmittel am Rückfluß gekocht. Die Aufarbeitung ist mit der bei Methode a) dargelegten deckungsgleich.

**3-(3,5-Di-tert.-butyl-4-hydroxyphenyl)-5-phenyl-1-(2-pyridyl)-4,5-dihydropyrazol 60a**  
 $C_{28}H_{33}N_3O$

Methode: a); feine, weiße Nadeln aus Ligroin

Ausbeute: 0,35 g (36 %)      Fp: 170-175 °C

Analysen: ber. %    gef. %      ber. %    gef. %      ber. %    gef. %  
                  C 78,65    78,78      H 7,78    7,81      N 9,83    9,55

$^1H$ -NMR:  $\delta$  = 1,48 (s, 18 H, tert.  $CH_3$ ), 3,19 (dd, 1 H,  $J$  = 4,88 u. 12,31,  $CH_2$ ), 3,83 (dd, 1 H,  $J$  = 12,12 u. 16,89,  $CH_2$ ), 5,43 (s, 1 H, OH), 5,85 (m, 1 H, CH), 6,58-6,64 (m, 1 H, Heta), 7,18-7,58 (m, 7 H, Ar u. Heta), 7,61 (s, 2 H, Ph), 8,03 (d, 1 H, Heta)

MS m/z (%): 427 (91) [ $M^+$ ], 195 (100), 155 (11), 93 (10), 57 (7)

**3-(3,5-Di-tert.-butyl-4-hydroxyphenyl)-1,5-diphenyl-4,5-dihydropyrazol 60b**  
 $C_{29}H_{34}N_2O$

Methode: b) mit 2,0 g (0,006 mol) 1-(3,5-Di-tert.-butyl-4-hydroxyphenyl)-3-phenyl-2-propenon  
**8**, 1,0 g (0,007 mol) Phenylhydrazin-HCl, 100 ml Ethanol; gelbe Stäbchen aus Ligroin

Ausbeute: 1,2 g (47 %)      Fp: 180-181 °C (Subl.)

Analysen: ber. %    gef. %      ber. %    gef. %      ber. %    gef. %  
                  C 81,65    81,84      H 8,03    8,08      N 6,57    6,28

$^1H$ -NMR:  $\delta$  = 1,47 (s, 18 H, tert.  $CH_3$ ), 3,13 (dd, 1 H,  $J$  = 7,27 u. 17,04,  $CH_2$ ), 3,84 (dd, 1 H,  $J$  = 12,26 u. 17,02,  $CH_2$ ), 5,21 (dd, 1 H,  $J$  = 7,23 u. 12,26, CH), 5,39 (s, 1 H, OH), 6,72-7,35 (m, 10 H, Ar), 7,57 (s, 2 H, Ph)

MS m/z (%): 426 (100) [ $M^+$ ], 349 (7), 321 (10), 293 (7), 192 (9), 131 (7), 91 (15), 57 (28)

IR (KBr; WZ in  $cm^{-1}$ ): 3619, 2965, 1598, 1502, 1388, 1121, 749

**1-(2-Benzothiazolyl)-3-(3,5-di-tert.-butyl-4-hydroxyphenyl)-5-phenyl-4,5-dihydropyrazol 60c**  
 $C_{30}H_{33}N_3OS$

Methode: a) bzw. b) (siehe **59c**); gelb-oranger, feiner Feststoff aus Ethanol

Ausbeute: a) 0,2 g (41 %)      Fp: 223-227 °C

                 b) 0,6 g (21 %)      227-233 °C

Analysen: ber. %    gef. %      ber. %    gef. %      ber. %    gef. %      ber. %    gef. %  
                  C 74,49    74,43      H 6,87    7,03      N 8,68    8,60      S 6,63    6,70

$^1H$ -NMR:  $\delta$  = 1,48 (s, 18 H, tert.  $CH_3$ ), 3,33 (dd, 1 H,  $J$  = 4,49 u. 17,38,  $CH_2$ ), 3,96 (dd, 1 H,  $J$  = 11,72 u. 17,19,  $CH_2$ ), 5,54 (s, 1 H, OH), 5,96 (br s, 1 H, CH), 7,06-7,63 (m, 11 H, Ar u. Heta u. Ph)

MS m/z (%): 483 (100) [ $M^+$ ], 364 (5), 251 (11), 210 (5), 149 (19), 57 (5)

**3-(3,5-Di-tert.-butyl-4-hydroxyphenyl)-5-phenyl-4,5-dihydropyrazol 60d**C<sub>23</sub>H<sub>30</sub>N<sub>2</sub>O

Methode: b) mit 5,0 g (0,015 mol) 1-(3,5-Di-tert.-butyl-4-hydroxyphenyl)-3-phenyl-2-propenon **8**, 0,9 ml (0,02 mol) Hydrazinhydrat, 220 ml Ethanol; weißer, wolliger Feststoff aus Hexan

Ausbeute: 3,6 g (69 %)      Fp: 151-157 °C

Analysen: ber. %    gef. %      ber. %    gef. %      ber. %    gef. %

C 78,82    78,86      H 8,63      8,72      N 7,99      7,93

<sup>1</sup>H-NMR: δ = 1,47 (s, 18 H, tert. CH<sub>3</sub>), 3,10 (dd, 1 H, J = 8,16 u. 16,38, CH<sub>2</sub>), 3,53 (dd, 1 H, J = 10,37 u. 16,38, CH<sub>2</sub>), 4,95 (dd, 1 H, J = 8,10 u. 10,38, CH), 5,42 (s, 1 H, OH), 7,23-7,42 (m, 5 H, Ar), 7,55 (s, 2 H, Ph)

MS m/z (%): 350 (100) [M<sup>+</sup>], 335 (12), 273 (5), 217 (5), 153 (5), 57 (13)

IR (KBr; WZ in cm<sup>-1</sup>): 3628, 2956, 1653, 1457, 1419, 1238, 1158, 701

**3-(3,5-Di-tert.-butyl-4-hydroxyphenyl)-5-(4-pyridyl)-4,5-dihydropyrazol 60e**C<sub>22</sub>H<sub>29</sub>N<sub>3</sub>O

Methode: b) mit 1,0 g (0,003 mol) 1-(3,5-Di-tert.-butyl-4-hydroxyphenyl)-3-(4-pyridyl)-2-propenon **27c**, 0,2 ml (0,004 mol) Hydrazinhydrat, 50 ml Ethanol; weiße Nadeln aus Hexan/Ethylacetat

Ausbeute: 0,6 g (59 %)      Fp: Zers. ab 185 °C

Analysen: ber. %    gef. %      ber. %    gef. %      ber. %    gef. %

C 75,18    75,13      H 8,31      8,09      N 11,95    11,88

<sup>1</sup>H-NMR: δ = 1,46 (s, 18 H, tert. CH<sub>3</sub>), 2,98 (dd, 1 H, J = 9,18 u. 16,21, CH<sub>2</sub>), 3,57 (dd, 1 H, J = 10,55 u. 16,21, CH<sub>2</sub>), 4,91 (t, 1 H, J = 10,35 u. 9,86, CH), 5,42 (s, 1 H, OH), 7,42 (dd, 2 H, J = 6,25, Hetar), 7,50 (s, 2 H, Ph), 8,60 (d, 2 H, J = 6,05, Hetar)

MS m/z (%): 351 (100) [M<sup>+</sup>], 336 (8), 273 (5), 217 (6), 201 (13), 161 (6), 80 (7), 57 (5)

**3-(3,5-Di-tert.-butyl-4-hydroxyphenyl)-5-(3-pyridyl)-4,5-dihydropyrazol 60f**C<sub>22</sub>H<sub>29</sub>N<sub>3</sub>O

Methode: analog **60e** mit 1-(3,5-Di-tert.-butyl-4-hydroxyphenyl)-3-(3-pyridyl)-2-propenon **27b** als Edukt; weiße Nadeln

Ausbeute: 0,8 g (78 %)      Fp: 219-222 °C (Subl.)

Analysen: ber. %    gef. %      ber. %    gef. %      ber. %    gef. %

C 75,18    74,99      H 8,31      8,32      N 11,95    11,87

<sup>1</sup>H-NMR:  $\delta = 1,46$  (s, 18 H, tert. CH<sub>3</sub>), 3,01 (dd, 1 H, J = 9,38 u. 16,31, CH<sub>2</sub>), 3,56 (dd, 1 H, J = 10,55 u. 16,22, CH<sub>2</sub>), 4,95 (t, 1 H, J = 9,96 u. 9,86, CH), 5,42 (s, 1 H, OH), 7,36 (dd, 1 H, Heta), 7,52 (s, 2 H, Ph), 7,84-7,90 (m, 1 H, Heta), 8,56 (dd, 1 H, Heta), 8,66 (d, 1 H, Heta)

MS m/z (%): 351 (100) [M<sup>+</sup>], 336 (16), 80 (5), 57 (4)

### 3-(3,5-Di-tert.-butyl-4-hydroxyphenyl)-5-(2-pyridyl)-4,5-dihydropyrazol 60g

C<sub>22</sub>H<sub>29</sub>N<sub>3</sub>O

Methode: analog **60e** mit 1-(3,5-Di-tert.-butyl-4-hydroxyphenyl)-3-(2-pyridyl)-2-propenon **27a** als Edukt; helloranger Feststoff aus Hexan

Ausbeute: 0,6 g (59 %)      Ep: Zers. ab 113 °C

<u>Analysen</u> :	ber. %	gef. %	ber. %	gef. %	ber. %	gef. %
	C 75,18	74,99	H 8,31	8,31	N 11,95	11,45

<sup>1</sup>H-NMR:  $\delta = 1,45$  (s, 18 H, tert. CH<sub>3</sub>), 3,20 (dd, 1 H, J = 8,01 u. 16,41, CH<sub>2</sub>), 3,68 (dd, 1 H, J = 10,93 u. 16,40, CH<sub>2</sub>), 5,18 (dd, 1 H, J = 8,00 u. 10,84, CH), 5,40 (s, 1 H, OH), 7,23-7,29 (m, 1 H, Heta), 7,53 (s, 2 H, Ph), 7,58 (d, 1 H, Heta), 7,72-7,80 (m, 1 H, Heta), 8,57 (br d, 1 H, Heta)

MS m/z (%): 351 (100) [M<sup>+</sup>], 334 (11), 322 (36), 308 (30), 273 (66), 266 (26), 252 (13), 217 (13), 118 (11), 93 (11), 57 (19)

### 3-(3,5-Di-tert.-butyl-4-hydroxyphenyl)-1-phenyl-5-(4-pyridyl)-4,5-dihydropyrazol 60h

C<sub>28</sub>H<sub>33</sub>N<sub>3</sub>O

Methode: a); gelber Feststoff aus Ligroin

Ausbeute: 0,3 g (70 %)      Ep: Zers. ab 192 °C

<u>Analysen</u> :	ber. %	gef. %	ber. %	gef. %	ber. %	gef. %
	C 78,65	78,41	H 7,78	7,74	N 9,83	9,44

<sup>1</sup>H-NMR:  $\delta = 1,48$  (s, 18 H, tert. CH<sub>3</sub>), 3,11 (dd, 1 H, J = 6,84 u. 16,99, CH<sub>2</sub>), 3,93 (dd, 1 H, J = 12,30 u. 16,90, CH<sub>2</sub>), 5,28 (dd, 1 H, J = 6,83 u. 12,40, CH), 5,45 (s, 1 H, OH), 6,79-7,70 (m, 9 H, Ar u. Heta u. Ph), 8,62 (d, 2 H, Heta)

MS m/z (%): 427 (100) [M<sup>+</sup>], 349 (10), 322 (10), 293 (9), 91 (6), 57 (9)

### 3-(3,5-Di-tert.-butyl-4-hydroxyphenyl)-1-phenyl-5-(3-pyridyl)-4,5-dihydropyrazol 60i

C<sub>28</sub>H<sub>33</sub>N<sub>3</sub>O

Methode: b) mit 0,5 g (0,0015 mol) 1-(3,5-Di-tert.-butyl-4-hydroxyphenyl)-3-(3-pyridyl)-2-propenon **27b**, 0,3 g (0,002 mol) Phenylhydrazin-HCl, 30 ml Ethanol; hellgelbe Stabchen aus Hexan/Ethylacetat

Ausbeute: 0,4 g (62 %)      Fp: Zers. ab 178 °C

Analysen: ber. %    gef. %      ber. %    gef. %      ber. %    gef. %  
                   C 78,65    78,28      H 7,78    7,84      N 9,83    9,53

<sup>1</sup>H-NMR: δ = 1,48 (s, 18 H, tert. CH<sub>3</sub>), 3,13 (dd, 1 H, J = 6,64 u. 16,99, CH<sub>2</sub>), 3,91 (dd, 1 H, J = 12,11 u. 16,99, CH<sub>2</sub>), 5,32 (dd, 1 H, J = 6,64 u. 12,11, CH), 5,42 (s, 1 H, OH), 6,80 (t, 1 H, Ar), 7,00-7,36 (m, 5 H, Ar u. Hetar) 7,57 (s, 2 H, Ph), 7,68-7,74 (m, 1 H, Hetar), 8,55 (d, 1 H, Hetar), 8,71 (s, 1 H, Hetar)

MS m/z (%): 427 (100) [M<sup>+</sup>], 349 (3), 91 (5), 57 (3)

### **3-(3,5-Di-tert.-butyl-4-hydroxyphenyl)-1-phenyl-5-(2-pyridyl)-4,5-dihydropyrazol 60j**

C<sub>28</sub>H<sub>33</sub>N<sub>3</sub>O

Methode: b) mit 1,1 g (0,0032 mol) 1-(3,5-Di-tert.-butyl-4-hydroxyphenyl)-3-(3-pyridyl)-2-propenon **27a**, 0,6 g (0,004 mol) Phenylhydrazin-HCl, 60 ml Ethanol; Extraktion mit Ether unter Zusatz von NaCl; dunkelgelber Feststoff aus Hexan

Ausbeute: 0,5 g (36 %)      Fp: 144-151 °C

Analysen: ber. %    gef. %      ber. %    gef. %      ber. %    gef. %  
                   C 78,65    78,63      H 7,78    7,74      N 9,83    9,58

<sup>1</sup>H-NMR: δ = 1,45 (s, 18 H, tert. CH<sub>3</sub>), 3,22 (dd, 1 H, J = 6,64 u. 17,19, CH<sub>2</sub>), 3,92 (dd, 1 H, J = 12,50 u. 17,19, CH<sub>2</sub>), 5,37 (s, 1 H, OH), 5,40-5,48 (m, 1 H, CH), 6,72-7,25 (m, 7 H, Ar u. Hetar), 7,56 (s, 2 H, Ph), 7,59-7,71 (m, 1 H, Hetar), 8,51-8,62 (m, 1 H, Hetar)

MS m/z (%): 427 (57) [M<sup>+</sup>], 349 (34), 321 (100), 293 (6), 57 (11)

### **b) 5-unsubstituierte 4,5-Dihydropyrazole 61** [153]

Als Edukt verwendet man 1,1 g (0,0032 mol) 1-(3,5-Di-tert.-butyl-4-hydroxyphenyl)-3-(N,N-dimethylamino)-propan-1-on-HCl, welches im Ölbad bei einer Temperatur von 100 °C mit 0,0083 mol Phenylhydrazin-HCl (**61a**) bzw. Hydrazinhydrat (**61b**), 1,2 g (0,014 mol) Natriumacetat und 12 ml 50%iger Essigsäure zweieinhalb Stunden intensiv gerührt wird. Der durch Eingießen in Wasser erhaltene Feststoff wird abgetrennt und aus Ethanol (**61a**) bzw. Ligroin (**61b**) umkristallisiert.

### **3-(3,5-Di-tert.-butyl-4-hydroxyphenyl)-1-phenyl-4,5-dihydropyrazol 61a**

C<sub>23</sub>H<sub>30</sub>N<sub>2</sub>O

Ausbeute: 0,4 g (36 %)      Fp: 169-172 °C (Lit. 159-161 °C)

Analysen: ber. %    gef. %      ber. %    gef. %      ber. %    gef. %  
                   C 78,81    78,80      H 8,63    8,68      N 7,99    7,90

<sup>1</sup>H-NMR:  $\delta = 1,49$  (s, 18 H, tert. CH<sub>3</sub>), 3,29 (t, 2 H, J = 9,96, CH<sub>2</sub>), 3,87 (t, 2 H, J = 9,96, CH<sub>2</sub>), 5,42 (s, 1 H, OH), 6,86-6,93 (m, 1 H, Ar), 7,18-7,36 (m, 4 H, Ar), 7,60 (s, 2 H, Ph)

<sup>13</sup>C-NMR:  $\delta = 30,14; 30,22; 32,49; 34,30; 48,91; 104,83; 113,61; 119,47; 123,19; 123,38; 126,60; 128,44; 129,17; 129,50; 136,22$

MS m/z (%): 350 (100) [M<sup>+</sup>], 335 (7), 145 (8), 61 (7), 57 (8)

### **1-Acetyl-3-(3,5-di-tert.-butyl-4-hydroxyphenyl)-4,5-dihydropyrazol 61b**

C<sub>19</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>

Ausbeute: 0,3 g (30 %)      Fp: 184-186 °C (Subl.)

Analysen: ber. %    gef. %      ber. %    gef. %      ber. %    gef. %

      C 72,11    72,18      H 8,92      8,86      N 8,85      8,71

<sup>1</sup>H-NMR:  $\delta = 1,47$  (s, 18 H, tert. CH<sub>3</sub>), 2,42 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>), 3,23 (t, 2 H, J = 9,37 u. 10,55, CH<sub>2</sub>), 4,03 (t, 2 H, J = 9,77 u. 10,16, CH<sub>2</sub>), 5,52 (br s, 1 H, OH), 7,56 (s, 2 H, Ph)

<sup>13</sup>C-NMR:  $\delta = 21,31; 30,05; 31,99; 34,28; 43,74; 122,91; 123,72; 136,40; 156,14; 156,80; 169,23$

MS m/z (%): 316 (59) [M<sup>+</sup>], 274 (100), 259 (17), 217 (7), 61 (51), 57 (16)

### **c) Pyrazole 62**

Diese können durch Oxidation der 4,5-Dihydropyrazole mit Bleitetraacetat nach [155] erhalten werden. Dabei tropft man die Lösung des Bleitetraacetats langsam zur Lösung des 4,5-Dihydropyrazols (Lösungsmittel ist bei beiden Dichlormethan) und rührt über Nacht bei Raumtemperatur. Anschließend filtriert man den ausgefallenen Feststoff ab, wäscht mehrmals mit Dichlormethan nach und trocknet die vereinigten organischen Phasen mit Kaliumcarbonat. Nach Abzug des Lösungsmittels verbleibt ein Feststoff, der mit einem entsprechenden Lösungsmittel gewaschen oder umkristallisiert werden kann. Die verwendeten Mengen sind bei den jeweiligen Verbindungen angegeben.

Abweichend davon gestaltete sich die Darstellung von **62c**, wofür sich sowohl das 1-(3,5-Di-tert.-butyl-4-hydroxyphenyl)-3-(N,N-dimethylamino)-propan-1-on-HCl (analog zur Herstellung von **61**) als auch die 3,5-Di-tert.-butyl-4-hydroxybenzoylacrylsäure **42** als Ausgangsstoff eigneten. Beide Methoden werden bei der Substanz beschrieben. Das Verfahren der Wolff-Kishner-Reduktion von **42**, wo ebenfalls **62c** erhalten wurde, ist bereits bei Verbindung **46d** (Kap. 7.3.1.) erläutert worden.

**3-(3,5-Di-tert.-butyl-4-hydroxyphenyl)-1-phenylpyrazol 62a**C<sub>23</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O

Methode: aus 0,7 g (0,002 mol) 3-(3,5-Di-tert.-butyl-4-hydroxyphenyl)-1-phenyl-4,5-dihydropyrazol **61a**, 1,0 g (0,0022 mol) Bleitetraacetat, 80 (50 + 30) ml Dichlormethan; gelb-orange Kristalle aus Ethanol

Ausbeute: 0,45 g (65 %)      Fp: 160-164 °C

Analysen: ber. %    gef. %      ber. %    gef. %      ber. %    gef. %

C 79,27    79,23      H 8,10    8,24      N 8,04    7,90

<sup>1</sup>H-NMR: δ = 1,49 (s, 18 H, tert. CH<sub>3</sub>), 5,26 (s, 1 H, OH), 6,67 (d, 1 H, J = 2,54, =CH), 7,23-7,27 (m, 1 H, Ar), 7,42-7,46 (m, 2 H, Ar), 7,70 (s, 2 H, Ph), 7,75-7,77 (m, 2 H, Ar), 7,91 (d, 1 H, J = 2,54, =CH)

MS m/z (%): 348 (96) [M<sup>+</sup>], 333 (100), 277 (19), 166 (9), 152 (18), 144 (15), 57 (7)

**3-(3,5-Di-tert.-butyl-4-hydroxyphenyl)-1,5-diphenylpyrazol 62b**C<sub>29</sub>H<sub>32</sub>N<sub>2</sub>O

Methode: aus 0,43 g (0,001 mol) 3-(3,5-Di-tert.-butyl-4-hydroxyphenyl)-1,5-diphenyl-4,5-dihydropyrazol **60b**, 0,51 g (0,0011 mol) Bleitetraacetat, 45 (30 + 15) ml Dichlormethan; hellbeige Kristalle durch Waschen mit Petrolether

Ausbeute: 0,35 g (82 %)      Fp: 169-172 °C

Analysen: ber. %    gef. %      ber. %    gef. %      ber. %    gef. %

C 82,04    81,96      H 7,60    7,76      N 6,60    6,48

<sup>1</sup>H-NMR: δ = 1,51 (s, 18 H, tert. CH<sub>3</sub>), 5,32 (s, 1 H, OH), 6,75 (s, 1 H, =CH), 7,29-7,42 (m, 10 H, Ar), 7,74 (s, 2 H, Ph)

MS m/z (%): 424 (100) [M<sup>+</sup>], 409 (31), 391 (3), 353 (3)

IR (KBr; WZ in cm<sup>-1</sup>): 3635, 2969, 1653, 1507, 1414, 1237, 1153, 971, 755, 695

**3-(3,5-Di-tert.-butyl-4-hydroxyphenyl)-pyrazol 62c**C<sub>17</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O

Methode: a) Zu einer Mischung aus 0,6 ml (0,012 mol) Hydrazinhydrat, 2 ml 40%iger Natronlauge und 10 ml Methanol tropft man die Lösung von 1,1 g (0,0032 mol) 1-(3,5-Di-tert.-butyl-4-hydroxyphenyl)-3-(N,N-dimethylamino)-propan-1-on-HCl in 5 ml Methanol zu und erhitzt mehrere Stunden am Rückfluß [154]. Durch Eingießen in Eiswasser erhält man nach dem Ansäuern einen Feststoff, der säulenchromatographisch (Hexan/Ethylacetat 50:50) gereinigt und aus Ligroin in Form von hellgelben Mikrokristallen ausfällt.

b) 1,1 g (0,0036 mol) 3,5-Di-tert.-butyl-4-hydroxybenzoylacrylsäure **42** und 0,2 ml (0,004 mol) Hydrazinhydrat werden in 60 ml Ethanol am Rückfluß erhitzt. Der Ansatz wird wie bei Methode a) aufgearbeitet.

Ausbeute: a) 0,2 g (23 %)      Fp: 159-161 °C (Subl.)

b) 0,5 g (51 %)

Analysen: ber. %    gef. %      ber. %    gef. %      ber. %    gef. %  
 C 74,96    74,79      H 8,88    8,65      N 10,28    10,24

<sup>1</sup>H-NMR: δ = 1,48 (s, 18 H, tert. CH<sub>3</sub>), 5,26 (br s, 1 H, OH), 6,51 (d, 1 H, J = 2,17, =CH), 7,52 (s, 2 H, Ph), 7,59 (d, 1 H, J = 2,17, =CH)

MS m/z (%): 272 (74) [M<sup>+</sup>], 257 (100), 201 (13), 106 (7), 57 (8)

### **3-(3,5-Di-tert.-butyl-4-hydroxyphenyl)-5-phenylpyrazol 62d**

C<sub>23</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O

Methode: aus 1,0 g (0,0028 mol) 3-(3,5-Di-tert.-butyl-4-hydroxyphenyl)-5-phenyl-4,5-dihydropyrazol **60d**, 1,4 g (0,0031 mol) Bleitetraacetat, 42 (30 + 12) ml Dichlormethan; cremefarbener Feststoff durch Waschen mit heißem Petrolether und nachfolgende Umkristallisation aus Ethanol/Wasser

Ausbeute: 0,6 g (62 %)      Fp: Zers. ab 184 °C

Analysen: ber. %    gef. %      ber. %    gef. %      ber. %    gef. %  
 C 79,27    78,86      H 8,10    8,26      N 8,04    7,83

<sup>1</sup>H-NMR: δ = 1,47 (s, 18 H, tert. CH<sub>3</sub>), 5,49 (s, 1 H, OH), 6,82 (s, 1 H, =CH), 7,35-7,39 (m, 3 H, Ar), 7,68 (s, 2 H, Ph), 7,82-7,90 (m, 2 H, Ar)

MS m/z (%): 348 (100) [M<sup>+</sup>], 333 (69), 305 (4), 277 (8), 152 (4), 57 (6)

IR (KBr; WZ in cm<sup>-1</sup>): 3629, 2957, 2364, 1653, 1646, 1635, 1560, 1507, 1436, 1237, 1158, 964, 884, 762, 668

## **7.4.5. Darstellung sechsgliedriger Stickstoffheterocyclen**

### **6-(3,5-Di-tert.-butyl-4-hydroxyphenyl)-2-phenyl-2H-pyridazin-3-on 65**

C<sub>24</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>

Die Synthese dieser Verbindung gelingt durch achtstündiges Kochen einer Mischung aus 1,1 g (0,0036 mol) 3,5-Di-tert.-butyl-4-hydroxybenzoylacrylsäure **42**, 0,7 g (0,0048 mol) Phenylhydrazin-HCl und 60 ml Ethanol. Der mit Eiswasser gefällte Feststoff wird aus Hexan/Ethylacetat umkristallisiert, was zu lachsfarbenen, viereckigen Kristallen führt.

Ausbeute: 0,6 g (44 %)      Fp: Zers. ab 185 °C

Analysen: ber. %    gef. %      ber. %    gef. %      ber. %    gef. %  
                   C 76,56    76,20      H 7,49    7,63      N 7,44    7,39

<sup>1</sup>H-NMR: δ = 1,46 (s, 18 H, tert. CH<sub>3</sub>), 5,43 (s, 1 H, OH), 7,09 (d, 1 H, J = 9,77, =CH),  
 7,36-7,39 (m, 1 H, Ar), 7,46-7,49 (m, 2 H, Ar), 7,59 (s, 2 H, Ph), 7,68 (d, 1 H,  
 J = 9,76, =CH), 7,69-7,72 (m, 2 H, Ar)

MS m/z (%): 376 (99) [M<sup>+</sup>], 361 (100), 333 (10), 305 (12), 77 (7), 57 (10)

#### **4-(3,5-Di-tert.-butyl-4-hydroxyphenyl)-3,6-dihydro-6-phenylpyrimidin-2(1H)-thion 66b**

C<sub>24</sub>H<sub>30</sub>N<sub>2</sub>OS

Analog zu [170] werden 2,5 g (0,0074 mol) 1-(3,5-Di-tert.-butyl-4-hydroxyphenyl)-3-phenyl-2-propenon **8** und 0,8 g (0,01 mol) Ammoniumthiocyanat mit 40 ml Xylol und 7 ml Cyclohexanol am Wasserabscheider gekocht. Da nach 20 Stunden laut DC noch viel Edukt **8** vorhanden war, wurden noch 0,4 g und später 0,8 g Ammoniumthiocyanat zugegeben. Man dekantiert vom festen Bodensatz ab, entfernt die Lösungsmittel im Vakuum und kocht den halbfesten Rückstand mit Ligroin unter Zusatz von etwas Ethylacetat auf. Der so gewonnene Feststoff wird aus wäßrigem Ethanol umkristallisiert (gelb-braune Kristalle).

Ausbeute: 0,4 g (13 %)      Fp: 243-246 °C

Analysen: ber. %    gef. %      ber. %    gef. %      ber. %    gef. %      ber. %    gef. %  
                   C 73,05    72,80      H 7,66    7,81      N 7,10    6,81      S 8,13    8,02

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-D<sub>6</sub>): δ = 1,37 (s, 18 H, tert. CH<sub>3</sub>), 5,05-5,13 (dd, 2 H, CH u. =CH), 7,11 (s,  
 1 H, OH), 7,16 (s, 2 H, Ph), 7,27-7,39 (m, 5 H, Ar), 8,96 (br s,  
 1 H, NH), 9,86 (br s, 1 H, NH)

<sup>13</sup>C-NMR (DMSO-D<sub>6</sub>): δ = 30,14; 34,55; 54,78; 99,25; 122,53; 124,86; 126,36; 127,45;  
 128,62; 135,33; 138,68; 144,48; 154,65; 174,99

MS m/z (%): 394 (100) [M<sup>+</sup>], 337 (11), 317 (76), 261 (8), 57 (10)

IR (PA: WZ in cm<sup>-1</sup>): 3630, 3187, 2959, 1672, 1574, 1488, 1434, 1294, 1234, 1198, 1149, 735

#### **2-Amino-4-(3,5-di-tert.-butyl-4-hydroxyphenyl)-6-phenylpyrimidin 67a**

C<sub>24</sub>H<sub>29</sub>N<sub>3</sub>O

Nach dem Lösen von 3,4 g (0,01 mol) 1-(3,5-Di-tert.-butyl-4-hydroxyphenyl)-3-phenyl-2-propenon **8** und 1,0 g (0,016 mol) Guanidin-HCl in 50 ml Ethanol werden 2,8 g Kaliumhydroxid in 25 ml Ethanol zugetropft und der Ansatz unter DC-Kontrolle am Rückfluß erhitzt. Die abgekühlte und filtrierte Lösung wird in Eiswasser gegeben und mit konzentrierter

Salzsäure bis auf einen pH-Wert von 8 gebracht. Der Niederschlag wird abgefrittet, getrocknet, in 30 ml Dichlormethan gelöst und mit 20 g Kieselgel versetzt. Durch mehrmaliges Waschen mit Dichlormethan kann noch vorhandenes Edukt abgetrennt werden, da das Produkt am Kieselgel adsorbiert bleibt. Der Elution mit Ether schließt sich nach dessen Entfernung eine Umkristallisation aus Ligroin an. Daraus fällt **67a** in Form gelber Stäbchen.

Ausbeute: 0,15 g (4 %)      Ep: 226-229 °C (Subl.)

Analysen: ber. %    gef. %      ber. %    gef. %      ber. %    gef. %  
                   C 76,77    76,73      H 7,78    8,08      N 11,19    10,47

<sup>1</sup>H-NMR (Aceton-D<sub>6</sub>): δ = 1,50 (s, 18 H, tert. CH<sub>3</sub>), 5,99 (br s, 2 H, NH<sub>2</sub>), 6,42 (br s, 1 H, OH), 7,47-7,51 (m, 3 H, Ar), 7,58 (s, 1 H, Hetar), 8,04 (s, 2 H, Ph), 8,15-8,20 (m, 2 H, Ar)

MS m/z (%): 375 (75) [M<sup>+</sup>], 360 (100), 333 (12), 304 (11), 291 (13), 57 (11)

IR (KBr; WZ in cm<sup>-1</sup>): 3634, 3338, 3217, 2955, 1648, 1566, 1534, 1360, 1222, 767, 633

### **2-Amino-3-cyano-6-(3,5-di-tert.-butyl-4-hydroxyphenyl)-4-phenylpyridin 68a**

C<sub>26</sub>H<sub>29</sub>N<sub>3</sub>O

Durch einfaches Kochen am Rückfluß von 1,7 g (0,005 mol) 1-(3,5-Di-tert.-butyl-4-hydroxyphenyl)-3-phenyl-2-propenon **8**, 0,35 g (0,0053 mol) Malononitril und 1,6 g (0,021 mol) Ammoniumacetat in 20 ml Ethanol und anschließendes Verdünnen des Ansatzes mit kaltem Wasser erhält man ein gelbes Rohprodukt, welches durch Umkristallisation aus Acetonitril/Wasser und Ligroin/Ethylacetat lachsfarbene Nadeln ergibt.

Ausbeute: 0,6 g (30 %)      Ep: 232-235 °C (Subl.)

Analysen: ber. %    gef. %      ber. %    gef. %      ber. %    gef. %  
                   C 78,16    78,06      H 7,32    7,54      N 10,51    10,52

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-D<sub>6</sub>): δ = 1,41 (s, 18 H, tert. CH<sub>3</sub>), 6,84 (br s, 2 H, NH<sub>2</sub>), 7,06 (s, 1 H, Hetar), 7,35 (s, 1 H, OH), 7,52-7,63 (m, 5 H, Ar), 7,80 (s, 2 H, Ph)

MS m/z (%): 399 (100) [M<sup>+</sup>], 384 (92), 178 (9), 57 (30)

IR (PA; WZ in cm<sup>-1</sup>): 3625, 3475, 3375, 2963, 2205, 1612, 1547, 1434, 1362, 1225, 1156, 702

### **3-Cyano-6-(3,5-di-tert.-butyl-4-hydroxyphenyl)-4-phenyl-2(1H)-pyridon 68b**

C<sub>26</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>

Wie bereits in Kap. 4.3.5. dargelegt, sind für diese Struktur mehrere Zugangsvarianten verwendbar. Die Übertragung des Syntheseweges von **68a** mit Cyanessigsäureethylester als

Ausgangsstoff erwies sich als wenig geeignet. Als günstiger stellten sich die zwei folgenden Alternativen heraus, die beide [173] entlehnt sind:

- a) 1,7 g (0,005 mol) 1-(3,5-Di-tert.-butyl-4-hydroxyphenyl)-3-phenyl-2-propenon **8** und 0,5 g (0,0077 mol) 2-Cyanacetamid werden in 25 ml Ethanol gelöst und mit einigen Tropfen Piperidin versetzt. Der Ansatz wird in gleicher Weise wie bei **68a** behandelt.
- b) Als Ausgangsstoffe werden 2,5 g (0,01 mol) 3',5'-Di-tert.-butyl-4'-hydroxyacetophenon **7a**, 2,5 g (0,012 mol) Cyanzimtsäureethylester und 6,2 g (0,08 mol) Ammoniumacetat in 25 ml Ethanol gelöst und 24 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Beim Erkalten der Lösung kristallisiert ein Feststoff aus, der abfiltriert und aus Acetonitril umkristallisiert wird, wodurch große gelbe Nadeln erhalten werden.

Ausbeute: a) 0,1 g (5 %)      Fp: 301-303 °C (Subl.)

b) 1,4 g (35 %)

Analysen: ber. %    gef. %      ber. %    gef. %      ber. %    gef. %

C 77,97    78,24      H 7,05    7,27      N 6,99    6,92

<sup>1</sup>H-NMR:  $\delta$  = 1,51 (s, 18 H, tert. CH<sub>3</sub>), 5,70 (s, 1 H, OH), 6,56 (s, 1 H, Hetar), 7,49-7,52 (m, 3 H, Ar), 7,58 (s, 2 H, Ph), 7,62-7,65 (m, 2 H, Ar), 13,10 (br s, 1 H, NH)

<sup>13</sup>C-NMR:  $\delta$  = 30,03; 34,58; 106,35; 114,00; 116,24; 123,37; 124,79; 128,18; 129,03; 130,52; 136,64; 137,42; 152,70; 157,57; 161,25; 164,30

MS m/z (%): 400 (81) [M<sup>+</sup>], 385 (100), 329 (9), 178 (9), 57 (10)

IR (PA; WZ in cm<sup>-1</sup>): 3589, 2960, 2222, 1630, 1476, 1436, 1353, 1228, 1108, 887, 701

#### **7.4.6. Darstellung von Cyclohexenonen**

##### **5-(3,5-Di-tert.-butyl-4-hydroxyphenyl)-3-phenylcyclohex-5-enon-2-carbonsäureethylester **69a**    C<sub>29</sub>H<sub>36</sub>O<sub>4</sub>**

Zu einer Mischung von 120 ml absolutem Ethanol und 0,2 ml 20%iger Natriumethylatlösung (wesentlich günstiger als der Einsatz von festem Natriumethylat) gibt man 6 ml (0,045 mol) Ethylacetoacetat und rührt eine Stunde. Nach Zusatz von 3,0 g (0,009 mol) 1-(3,5-Di-tert.-butyl-4-hydroxyphenyl)-3-phenyl-2-propenon **8** wird unter Rückfluß erhitzt. Der abgekühlte Ansatz wird in ein Gemisch aus 500 ml Eiswasser und 15 ml 1 N Salzsäure gegossen, der zusammengeballte Niederschlag abgetrennt und zuerst aus Ligroin, danach aus Ethanol/Wasser umgefällt. Dadurch werden hellgelbe, nadel- bis stäbchenförmige Kristalle erhalten.

Ausbeute: 1,4 g (35 %)      Fp: 146-153 °C

Analysen: ber. %    gef. %      ber. %    gef. %

C 77,65    77,55      H 8,09      8,05

<sup>1</sup>H-NMR: δ = 1,02 (t, 3 H, CH<sub>3</sub>), 1,43 (s, 18 H, tert. CH<sub>3</sub>), 2,90-3,10 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>), 3,73-3,77 (m, 2 H, CH-CH), 4,03 (q, 2 H, COCH<sub>2</sub>), 5,52 (s, 1 H, OH), 6,51 (s, 1 H, =CH), 7,25-7,36 (m, 5 H, Ar), 7,37 (s, 2 H, Ph)

<sup>13</sup>C-NMR: δ = 14,81; 31,10; 35,41; 36,89; 45,27; 60,66; 61,84; 123,24; 124,55; 128,56; 129,91; 137,48; 142,46; 157,52; 160,70; 170,64

MS m/z (%): 448 (100) [M<sup>+</sup>], 402 (16), 375 (76), 272 (15), 257 (10), 131 (12), 57 (33)

IR (KBr; WZ in cm<sup>-1</sup>): 1733, 1653, 1604, 1420, 1232, 1152, 1120, 761, 700

Versuch zur Darstellung von

**2-Acetyl-5-(3,5-di-tert.-butyl-4-hydroxyphenyl)-3-phenylcyclohex-5-enon 69b**

C<sub>28</sub>H<sub>34</sub>O<sub>3</sub>

Es wurde in gleicher Weise wie bei **69a** vorgegangen. Der aus Ethanol/Wasser gefällte Feststoff wurde mittels GC-MS und MS untersucht und in der Hauptsache als Edukt **8** charakterisiert, in dem sich nur ein geringer Anteil eines Stoffes mit der gewünschten Massenzahl 418 befand.

## **8. Literaturverzeichnis**

- [1] Samuelsson, B.: Science 1938, 220, 568-575
- [2] Corey, E.J.; Clark, D.A.; Goto, G.; Marfat, A.; Mioskowski, C.; Samuelsson, B.; Hammarström, S.: J. Am. Chem. Soc. 1980, 102 (4), 1436-1438
- [3] Parrett, M.L.; Harris, R.E.; Joarder, F.S.; Ross, M.S.; Clausen, K.P.; Robertson, F.M.: Int. J. Oncol. 1997, 10 (3), 503-507
- [4] Fujita, T.; Matsui, M.; Takaku, K.; Uetake, H.; Ichikawa, W.; Taketo, K.; Sugihara, K.: Cancer Res. 1998, 58 (21), 4823-4826
- [5] Zimmermann, K.C.; Sarbia, M.; Weber, A.-A.; Borchard, F.; Gabbert, H.E.; Schrör, K.: Cancer Res. 1999, 59 (1), 198-204
- [6] Sandson, T.A.; Felician, O.: Expert. Opin. Invest. Drugs 1998, 7 (4), 519-526
- [7] Steinhilber, D.: Pharm. Zeitung 1996, 141 (37), 3341-3348
- [8] Vane, J.R.; Botting, R.M.: Inflammation Res. 1995, 44 (1), 1-10
- [9] Song, Y.; Connor, D.T.; Sorenson, R.J.; Doubleday, R.; Sercel, A.D.; Unangst, P.C.; Gilbertson, R.B.; Chan, K.; Bornemeier, D.A.; Dyer, R.D.: Inflammation Res. 1997, 46 (Suppl. 2), S 141-142
- [10] van Ryn, J.; Pairet, M.: Inflammation Res. 1999, 48, 247-254
- [11] Vane, J.R.; Bakhle, Y.S.; Botting, R.M.: Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol. 1998, 38, 97-120
- [12] Komhoff, M.; Grone, H.J.; Klein, T.; Seyberth, H.; Niesing, R.M.: Am. J. Physiol. 1997, 272 (4, Pt. 2), F 460-468
- [13] Zimmermann, K.C.; Sarbia, M.; Schrör, K.; Weber, A.-A.: Mol. Pharmacol. 1998, 54 (3), 536-540
- [14] Brune, K.; Hinz, B.: Dt. Ärzteblatt 1998, 95 (7), A 343-346
- [15] Dannhardt, G.; Kreher, M.; Nowe, U.; Schmitt, S.: Pharmazie 1997, 52 (6), 428-436
- [16] Müller, K.: Arch. Pharm. (Weinheim) 1994, 327, 3-19
- [17] Honn, K.V.; Tang, D.G.; Gao, X.; Butovich, I.A.; Liu, B.; Timar, J.; Hagmann, W.: Cancer Metastasis Rev. 1994, 13 (3-4), 365-396
- [18] Hagmann, W.: Pathol. Oncol. Res. 1997, 3 (2), 83-88
- [19] Nadler, J.L.; Natarajan, R.: WO 9634943
- [20] Feinmark, S.J.; Cornicelli, J.A.: Biochem. Pharmacol. 1997, 54 (9), 953-959
- [21] Kuehn, H.; Chan, L.: Curr. Opin. Lipidol. 1997, 8 (2), 111-117
- [22] Cornicelli, J.A.; Trivedi, B.K.: Curr. Pharm. Des. 1999, 5, 11-20
- [23] Serhan, C.N.; Drazen, J.M.: J. Clin. Invest. 1997, 99 (6), 1147-1148

- [24] Ikawa, H.; Kamitani, H.; Calvo, B.F.; Foley, J.F.; Eling, T.E.; *Cancer Res.* 1999, 59 (2), 360-366
- [25] Griese, M.; Reinhardt, D.: *Dt. Med. Wochenschrift* 1996, 121, 845-851
- [26] Chen, X.-S.; Sheller, J.R.; Johnson, E.N.; Funk, C.D.: *Nature* 1994, 372, 179-182
- [27] Lewis, R.A.; Austen, K.F.; Soberman, R.J.: *New Engl. J. Med.* 1990, 323, 645-655
- [28] Steinhilber, D.: *Curr. Med. Chem.* 1999, 6, 71-85
- [29] Diers, K.: *Pharm. Zeitung – Prisma* 1998, 5 (4), 217-232
- [30] Books, C.D.W.; Summers, J.B.: *J. Med. Chem.* 1996, 39 (14), 2629-2654
- [31] Müller, M.J.: *Pharmazie in unserer Zeit* 1995, 24 (5), 264-272
- [32] Nuhn, P.; Büge, A.; Köhler, T.; Lettau, H.; Schneider, R.: *Pharmazie* 1991, 46 (2), 81-88
- [33] Hidaka, T.; Hosoe, K.; Arika, Y.; Takeo, K.; Yamashita, T.; Katsumi, I.; Kondo, H.; Yamashita, K.; Watanabe, K.: *Jpn. J. Pharmacol.* 1984, 36, 77-85
- [34] Ikuta, H.; Shirota, H.; Kobayashi, Y.; Yamagishi, K.; Yamada, I.; Katayama, K.: *J. Med. Chem.* 1987, 30 (11), 1995-1998
- [35] Möller, F.: Diplomarbeit 1989, Fachbereich Pharmazie der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg
- [36] Richlich, S.: Dissertation 1992, Fachbereich Pharmazie der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg
- [37] *Drugs of the Future* 1995, 20 (6), 572-574 (Prous Science)
- [38] Nguyen, L.M.; Niesor, E.; Bentzen, C.L.; Phan, H.T.; Diep, V.V.; Floret, S.; Azoulay, R.; Bulla, A.; Guyon-Gellin, Y.; Ife, R.J.: WO 9702037
- [39] Parker, R.A.; Wright, P.S.; Busch, S.J.; Chen, K.S.; Yates, M.T.: WO 9822418
- [40] Isobe, Y.; Matsui, J.: JP 98114754
- [41] Dreckmann-Behrendt, B.; Witte, E.C.; Wolff, H.P.; Dressel, H.A.: DE 3920616
- [42] Phan, H.T.; Nguyen, L.M.; Niesor, E.; Guyon-Gellin, Y.; Bentzen, C.L.: EP 559079
- [43] Malamas, M.S.: US 5491159
- [44] *Annual Drug Data Rep.* 1997, 19 (2), 135 (Prous Science)
- [45] Kato, T.; Ozaki, T.; Tamura, K.; Suzuki, Y.; Akima, M.; Ohi, N.: *J. Med. Chem.* 1998, 41 (22), 4309-4316
- [46] Kato, T.; Ozaki, T.; Tamura, K.; Suzuki, Y.; Akima, M.; Ohi, N.: *J. Med. Chem.* 1999, 42 (16), 3134-3146
- [47] Snipes, W.; Person, S.; Keith, A.; Cupp, J.: *Science* 1975, 188, 64-66
- [48] Vachy, R.; Wichrowiski, B.: WO 9600713
- [49] *Drug Data Rep.* 1999, 21 (6), 550-551 (Prous Science)

- [50] Niesor, E.J.; Flach, J.; Weinberger, C.; Bentzen, C.L.: *Drugs of the Future* 1999, 24 (4), 431-438
- [51] Han, R.; Guo, Z.-R.: US 5703130
- [52] Han, R.; Guo, Z.-R.: WO 9640620
- [53] Sabb, A.L.: US 5712270
- [54] Heinz, L.J.; Panetta, J.A.; Phillips, M.L.; Shadle, J.K.: WO 9815274
- [55] Anderson, B.A.; Heinz, L.J.; Panetta, J.A.; Phillips, M.L.; Rieck, J.A.; Rizzo, J.R.; Shadle, J.K.; Varie, D.L.: WO 9918091
- [56] Panetta, J.A.; Phillips, M.L.: WO 9721692
- [57] Lafferty, K.J.; Panetta, J.A.: EP 500337
- [58] *Drug Data Rep.* 1999, 21 (7), 620 (Prous Science)
- [59] *Drugs of the Future* 1989, 14 (4), 307-310 (Prous Science)
- [60] Lazer, E.W.; Wong, H.-C.; Wegner, C.D.; Graham, A.G.; Farina, P.R.: *J. Med. Chem.* 1990, 33 (7), 1892-1898
- [61] Flynn, D.L.; Belliotti, T.R.; Boctor, A.M.; Connor, D.T.; Kostlan, C.R.; Nies, D. E.; Ortwine, D.F.; Schrier, D.J.; Sircar, J.C.: *J. Med. Chem.* 1991, 34 (2), 518-525
- [62] Kikuchi, M.; Hashimura, Y.; Tsuzurahara, K.; Nagasawa, M.; Inoue, H.; Taniguchi, T.; Uchida, T.: *Biol. Pharm. Bull.* 1994, 17 (8), 1038-1046
- [63] Dyer, R.D.; Connor, D.T.: *Curr. Pharm. Des.* 1997, 3, 463-472
- [64] Cuadro, A.M.; Valenciano, J.; Vaquero, J.J.; Alvarez-Builla, J.; Sunkel, C.; Fau de Casa-Juana, M.; Ortega, M.P.: *Bioorg. Med. Chem.* 1998, 6, 173-180
- [65] Song, Y.; Connor, D.T.; Doubleday, R.; Sorenson, R.J.; Sercel, A.D.; Unangst, P.C.; Roth, B.D.; Gilbertsen, R.B.; Chan, K.; Schrier, D.J.; Guglietta, A.; Bornemeier, D.A.; Dyer, R.D.: *J. Med. Chem.* 1999, 42 (7), 1151-1160
- [66] Song, Y.; Connor, D.T.; Sercel, A.D.; Sorenson, R.J.; Doubleday, R.; Unangst, P.C.; Roth, B.D.; Beylin, V.G.; Gilbertsen, R.B.; Chan, K.; Schrier, D.J.; Guglietta, A.; Bornemeier, D.A.; Dyer, R.D.: *J. Med. Chem.* 1999, 42 (7), 1961-1969
- [67] Fujita, T.; Wada, K.; Fujiwara, T.: WO 9918081
- [68] Schwab, W.; Anagnostopulos, H.; Ryder Bartlett, R.; Schleyerbach, R.; Weithmann, K.U.: DE 4408084
- [69] Thorwart W.; Schleyerbach, R.; Ryder Bartlett, R.; Weithmann, K.U.: DE 3941438
- [70] Kramer, J.B.: US 5442111
- [71] Mueller, R.A.; Partis, R.A.: US 5066679
- [72] Matthews, R.S.: WO 9718191
- [73] Khanna, I.K.; Stealey, M.A.; Weier, R.M.: WO 9612703

- [74] Pikul, S.; Miller, J.A.; Janusz, J.M.; Rosario-Jansen, T.: WO 9532175
- [75] *Drugs of the Future* 1999, 24 (8), 853-857 (Prous Science)
- [76] Lazer, E.S.; Wong, H.-C.; Posanza, G.J.; Graham, A.G.; Farina, P.R.: *J. Med. Chem.* 1989, 32 (1), 100-104
- [77] Ruiz, J.; Perez, A.; Pouplane, R.: *Quant. Struct.-Act. Relat.* 1996, 15, 219-223
- [78] Herencia, F.; Ferrandiz, M.L.; Ubeda, A.; Dominquez, J.N.; Charris, J.E.; Lobo, G.M.; Alcaraz, M.J.: *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 1998, 8, 1169-1174
- [79] Yokumoto, H.; Takada, K.; Abuki, H.; Fujii, H.: JP 63010720
- [80] Sogawa, S.; Nihro, Y.; Ueda, H.; Izumi, A.; Miki, T.; Matsumoto, H.; Satoh, T.: *J. Med. Chem.* 1993, 36 (24), 3904-3909
- [81] Mulshine, J.L.; Jett, M.: WO 9524894
- [82] Reich, R.; Martin, G.R.: *Prostaglandins* 1996, 51 (1), 1-17
- [83] Hussey, H.J.; Tisdale, M.J.: *Br. J. Cancer* 1996, 74, 683-687
- [84] Ben-Efraim, S.: *Mediators Inflamm.* 1997, 6 (3), 163-173
- [85] Ghosh, J.; Myers, C.E.: *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 1998, 95 (22), 13182-13187
- [86] Guo, Z.; Han, R.; Chu, F.: CN 1113909
- [87] Kaku, S.; Kan, E.; Chuu, H.; Ka, G.; Ka, R.; Kameo, K.; Nakaike, S.: JP 07206765
- [88] Kan, E.; Ka, R.; Ryu, K.; Kameo, K.; Nakaike, S.: JP 06072866
- [89] Edwards, M.L.; Stemerick, D.M.; Sunkara, P.S.: *J. Med. Chem.* 1990, 33 (7), 1948-1954
- [90] De Vincenzo, R.; Scambia, G.; Benedetti Panici, P.; Ranelletti, F.O.; Bonanno, G.; Ercoli, A.; Delle Monache, F.; Ferrari, F.; Piantelli, M.; Mancuso, S.: *Anti-Cancer Drug Des.* 1995, 10, 481-490
- [91] Iwata, S.; Nishino, H.; Nagata, N.; Satomi, Y.; Nishino, H.; Shibata, S.: *Biol. Pharm. Bull.* 1995, 18 (12), 1710-1713
- [92] Iwata, S.; Nishino, H.; Inoue, H.; Nagata, N.; Satomi, Y.; Nishino, H.; Shibata, S.: *Biol. Pharm. Bull.* 1997, 20 (12), 1266-1270
- [93] Dimmock, J.R.; Kandepu, N.M.; Hetherington, M.; Quail, J.W.; Pugazhenthii, U.; Sudom, A.M.; Chamankhah, M.; Rose, P.; Pass, E.; Allen, T.M.; Halleran, S.; Szydlowski, J.; Mutus, B.; Tannous, M.; Manavathu, E.K.; Myers, T.G.; De Clercq, E.; Balzarini, J.: *J. Med. Chem.* 1998, 41 (7), 1014-1026
- [94] Ducki, S.; Forrest, R.; Hadfield, J.A.; Kendall, A.; Lawrence, H.J.; McGrown, A.T.; Rennison, D.: *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 1998, 8, 1051-1056
- [95] Matsuura, T.; Nishinaga, A.; Cahnmann, H.J.: *J. Org. Chem.* 1962, 27, 3620
- [96] Bourne, E.J.; Stacey, M.; Tatlow, J.C.; Worrall, R.: *J. Chem. Soc.* 1954, 2006-2012
- [97] Galli, C.: *Synthesis* 1979, 303-304

- [98] Karhu, M.: J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 1979, 7, 1661-1664
- [99] Zwaagstra, M.E.; Timmerman, H.; Tamura, M.; Tohma, T.; Wada, Y.; Onogi, K.; Zhang, M.-O.: J. Med. Chem. 1997, 40 (7), 1975-1989
- [100] „Beilstein's Handbuch der Organischen Chemie“, 4. Auflage, Julius Springer Verlag Berlin 1933, Bd. 17, 162-165
- [101] Vais, A.L.; Mustafina, T.Y.; Mamaev, V.P.: Isv. Akad. Nauk SSSR, Ser. Khim. 1977, 9, 2174
- [102] Nekhoroshev, M.V.; Okhlobystin, O.Y.: Zh. Org. Khim. 1977, 13 (6), 1294-1300
- [103] Wurm, G.; Loth, H.: Arch. Pharm. 1970, 303, 413-417
- [104] Larsen, R.D.; Corley, E.G.; King, A.O.; Carroll, J.D.; Davis, P.; Verhoeven, R.T.; Reider, P.J.: J. Org. Chem. 1996, 61, 3398-3405
- [105] Grant, N.; Mishriky, N.; Asaad, F.M.; Fawzy, N.G.: Pharmazie 1998, 53 (8), 543-547
- [106] Gibson, T.W.; Echler, R.S.: US 5126487
- [107] Everly, C.: US 4405528
- [108] Wurm, G.; Schwandt, S.: Pharmazie 1999, 54 (7), 487-490
- [109] Wurm, G.; Gurka, H.-J.: Pharmazie 1997, 52 (10), 739-743
- [110] Tashiro, M.: Synthesis 1979, 921-936
- [111] Bianchi, M.; Butti, A.; Christidis, Y.; Perronnet, J.; Barzaghi, F.; Cesana, R.; Nencioni, A.: Eur. J. Med. Chem. 1988, 23, 45-52
- [112] Weygand, C.; Hilgetag, G.: „Organisch-chemische Experimentierkunst“, 4. Auflage, Johann Ambrosius Barth Verlag Leipzig 1970, 992
- [113] Möhrle, H.; Platzek, T.; Wille, R.; Wendisch, D.: Z. Naturforsch. 1985, 40b (4), 524-533
- [114] Autorenkollektiv: „Organikum“, 20. Auflage, Wiley-VCH Weinheim (u.a.) 1999, 479-480
- [115] Buch, S.G.; Turnbull, J.H.; Wilson, W.: J. Chem. Soc. 1952, 4686-4690
- [116] Yamada, K.; Tahara, Y.; Toyoda, M.; Irino, O.; Misaki, N.: EP 304842
- [117] Layer, R.W.; Tenney, L.P.: EP 48439
- [118] Parker, D.K.: US 4366331
- [119] Rosenberger, S.: FR 2493309
- [120] Jurd, L.: US 3973040
- [121] Jurd, L.; Fye, R.L.; Morgan, J.: J. Agric. Food Chem. 1979, 27 (5), 1007-1016
- [122] Schmidt, C.: Diplomarbeit 1994, Fachbereich Pharmazie der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg
- [123] King, J.A.; McMillan, F.H.: J. Am. Chem. Soc. 1946, 68, 2335-2339
- [124] Phan, H.T.; Nguyen, L.M.; Niesor, E.; Guyon-Gellin, Y.; Bentzen, C.L.: EP 559079

- [125] Kato, K.; Saino, T.; Nishizawa, R.; Takita, T.; Umezawa, H.: J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 1980, 1618-1621
- [126] Baas, P.; Cerfontain, H.: Tetrahedron 1977, 33, 1509-1511
- [127] Jurd, L.: Tetrahedron 1969, 25, 2367-2380
- [128] Betts, B.E., Davey, W.: J. Chem. Soc. 1958, 4193-4196
- [129] Larock, R.C.: „Comprehensive organic transformations: a guide to functional group preparations“, VCH Publishers New York (u.a.) 1989, 460-461
- [130] Weitz, E.; Scheffer, A.: Ber. Dt. Chem. Ges. 1921, 54, 2327-2353
- [131] Marmor, S.: J. Org. Chem. 1963, 28, 250-251
- [132] Valente, V.R.; Wolfhagen, J.L.: J. Org. Chem. 1966, 31, 2509-2512
- [133] Autorenkollektiv: „Organikum“, 20. Auflage, Wiley-VCH Weinheim (u.a.) 1999, 625
- [134] Snyder, H.R.; Kornberg, H.A.; Romig, J.R.: J. Am. Chem. Soc. 1939, 61, 3556-3558
- [135] Eisch, J.J.; Sanchez, R.: J. Org. Chem. 1986, 51, 1848-1852
- [136] Drugs of the Future 1980, 5, 37 (Prous Science)
- [137] Frigola, J.; Colombo, A.; Pares, J.; Martinez, L.; Sagarra, R.; Roser, R.: Eur. J. Med. Chem. 1989, 24, 435-445
- [138] Drugs of the Future 1990, 15, 902-904 (Prous Science)
- [139] Talley, J.J.; Sikorski, J.A.; Graneto, M.J.; Carter, J.S.; Norman, B.H.; Devadas, B.; Lu, H.-F.: WO 9638418
- [140] Rogers, R.S.; Talley, J.J.; Sikorski, J.A.; Devadas, B.; Graneto, M.J.; Carter, J.S.; Norman, B.H.; Lu, H.-F.; Brown, D.L.; Nagarajan, S.: WO 9638442
- [141] Matsuo, M.; Okumura, K.; Ogino, T.; Nakamura, K.; Nishimura, H.; Harada, K.; Hotta, Y.; Tsuji, K.: WO 9713755
- [142] Aotsuka, T.; Wagatsuma, N.; Kato, H.; Ashizawa, N.: WO 9846594
- [143] Penning, T.D.; Talley, J.J.; Bertenshaw, S.R.; Carter, J.S.; Collins, P.W.; Docter, S.; Graneto, M.J.; Lee, L.F.; Malecha, J.W.; Miyashiro, J.M.; Rogers, R.S.; Rogier, D.J.; Yu, S.S.; Anderson, G.D.; Burton, E.G.; Cogburn, J.N.; Gregory, S.A.; Koboldt, C.M.; Perkins, W.E.; Seibert, K.; Veenhuizen, A.W.; Zhang, Y.Y.; Isakson, P.C.: J. Med. Chem. 1997, 40, 1347-1365
- [144] Horizoe, T.; Nagakura, N.; Chiba, K.; Shirota, H.; Shinoda, M.; Kobayashi, N.; Numata, H.; Okamoto, Y.; Kobayashi, S.: Inflamm. Res. 1998, 47, 375-383
- [145] Isomura, Y.; Sakamoto, S.; Ito, N.; Homma, H.; Abe, T.; Kubo, K.: Chem. Pharm. Bull. 1984, 32 (1), 152-165
- [146] Scherz, M.W.; Pikul, S.: US 5510361
- [147] Aono, T.; Uchikawa, O.: JP 02229169

- [148] Isomura, Y.; Kubo, K.; Abe, T.: JP 58148858
- [149] Basaif, S.A.; Abbar, H.A.; Faidallah, H.M.: *Ind. J. Heterocycl. Chem.* 1995, 5, 121-124
- [150] Kenny, P.W.; Robinson, M.J.T.: *Tetrahedron Lett.* 1986, 27 (51), 6277-6280
- [151] Kenny, P.W.; Robinson, M.J.T.: *Tetrahedron* 1987, 43 (17), 4043-4050
- [152] Raciszewski, Z.; Stephen, J.F.: *J. Am. Chem. Soc.* 1969, 91 (16), 4338-4341
- [153] Portnykh, N.N.; Volodkin, A.A.; Ershov, V.V.: *Isv. Akad. Nauk SSSR, Ser. Khim.* 1968, 920
- [154] Ershov, V.V.; Kost, A.H.; Terentjew, A.P.: *Zh. Obshch. Khim.* 1957, 27, 258-261
- [155] Gladstone, W.A.F.; Norman, R.O.C.: *J. Chem. Soc. (C)* 1966, 1536-1540
- [156] Autorenkollektiv: „Methoden der organischen Chemie“ (Houben-Weyl), 4. Auflage, Georg Thieme Verlag Stuttgart 1990, Bd. E 14 b/1, 310-314
- [157] Rehman, A.U.; Qureshi, M.A.: *Pak. J. Sci. Ind. Res.* 1994, 37 (12), 503-507
- [158] Kramer, J.B.; Capiris, T.; Sircar, J.C.; Connor, D.T.; Bornemeier, D.A.; Dyer, R.D.; Kuipers, P.J.; Kennedy, J.A.; Wright, C.D.; Okonkwo, G.C.N.; Lesch, M.E.; Schrier, D.J.; Boschelli, D.H.: *Bioorg. Med. Chem.* 1995, 3 (4), 403-410
- [159] Unterhalt, B.: *Pharm. Zentralhalle* 1968, 107 (5), 356-361
- [160] Giezendanner, H.; Rosenkranz, H.J.; Hansen, H.-J.; Schmid, H.: *Helv. Chim. Acta* 1973, 56 (7), 2588-2611
- [161] Brooks, D.W.; Basha, A.; Kerdesky, F.A.J.; Holms, J.H.; Ratajczyk, J.D.; Bhatia, P.; Moore, J.L.; Martin, J.G.; Schmidt, S.P.; Albert, D.H.; Dyer, R.D.; Young, P.; Carter, G.W.: *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 1992, 2 (11), 1357-1360
- [162] Odorisio, P.A.; Pastor, S.D.: US 5019612
- [163] Zigeuner, G.; Bayer, M.; Paltauf, F.; Fuchs, E.: *Monatshefte Chem.* 1967, 98, 22-33
- [164] Kim, Y.H.; Yoon, C.M.; Lee, N.J.: *Heterocycles* 1981, 16 (1), 49-52
- [165] Al-Hajjar, F.H.; Sabri, S.S.: *J. Heterocycl. Chem.* 1982, 19, 1087-1092
- [166] Simon, D.: *J. Heterocycl. Chem.* 1985, 22, 1551-1557
- [167] Wendelin, W.; Schramm, H.-W.; Blasi-Rabassa, A.: *Monatshefte Chem.* 1985, 116, 385-400
- [168] Mahmoud, M.R.; Soliman, A.Y.; Bakeer, H.M.: *Ind. J. Chem.* 1990, 29 B, 830-835
- [169] El-Rayyes, N.R.: *J. Heterocycl. Chem.* 1982, 19, 415-419
- [170] McCasland, G.E.; Blanz, E.; Furst, A.: *J. Org. Chem.* 1959, 24 (2), 999-1000
- [171] Weber, F.G.; Pusch, U.; Brauer, B.: *Pharmazie* 1979, 34 (7), 443-444
- [172] Moore, G.I.: WO 8301775
- [173] Attia, A.; Michael, M.: *Pharmazie* 1982, 37 (8), 551-553
- [174] Katritzky, A.R.; Jones, R.A.: *J. Chem. Soc.* 1960, 2947-2953

- [175] Jung, M.E.: Tetrahedron 1976, 32, 3-31
- [176] Kupfer, C.: Dissertation 1996, Fachbereich Pharmazie der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg
- [177] Köhler, T.; Landgraf, J.; Nuhn, P.: Pharmazie 1988, 43, 178-184
- [178] Alanko, J.; Riutta, A.; Holm, P.; Mucha, J.; Vapaatalo, H.; Metsä-Ketelä, T.: Free Radic. Biol. Med. 1999, 26 (1/2), 193-201
- [179] Hey, M.E.; Waters, W.A.: J. Chem. Soc. 1955, 2753-2755
- [180] Becker, H.-D.; Björk, A.; Adler, E.: J. Org. Chem. 1980, 45 (9), 1596-1600
- [181] Herdan, J.M.; Dinoiu, V.; Meghea, A.; Schiketanz, A.; Gheorghiu, M.D.; Balaban, A.T.: Rev. Roum. Chim. 1990, 35 (10-12), 1017-1024
- [182] Arnoldi, A.; Carughi, M.; Farina, G.; Merlini, L.; Parrino, M.G.: J. Agric. Food Chem. 1989, 37, 508-512
- [183] Crawford, H.M.; Lumpkin, M.; McDonald, M.: J. Am. Chem. Soc. 1952, 74, 4087-4088
- [184] Bindal, R.D.; Katzenellenbogen, J.A.: J. Med. Chem. 1988, 31 (10), 1978-1983
- [185] Autorenkollektiv: „Methoden der organischen Chemie“ (Houben-Weyl), 4. Auflage, Georg Thieme Verlag Stuttgart 1990, Bd. E 7 b, 301-303
- [186] Monastyrskaya, V.I.; Lyutkin, N.I.; Gorbunov, A.I.; Klimov, E.S.: Russ. J. Org. Chem. 1997, 33 (10), 1409-1416
- [187] Autorenkollektiv: „Organikum“, 20. Auflage, Wiley-VCH Weinheim (u.a.) 1999, 393
- [188] Rieker, A.; Kaufmann, H.; Brück, D.; Workman, R.; Müller, E.: Tetrahedron 1968, 24, 103-115
- [189] Titova, T.F.; Krysin, A.P.: Zh. Org. Khim. 1995, 31 (1), 69-71
- [190] Autorenkollektiv: „Organikum“, 20. Auflage, Wiley-VCH Weinheim (u.a.) 1999, 433

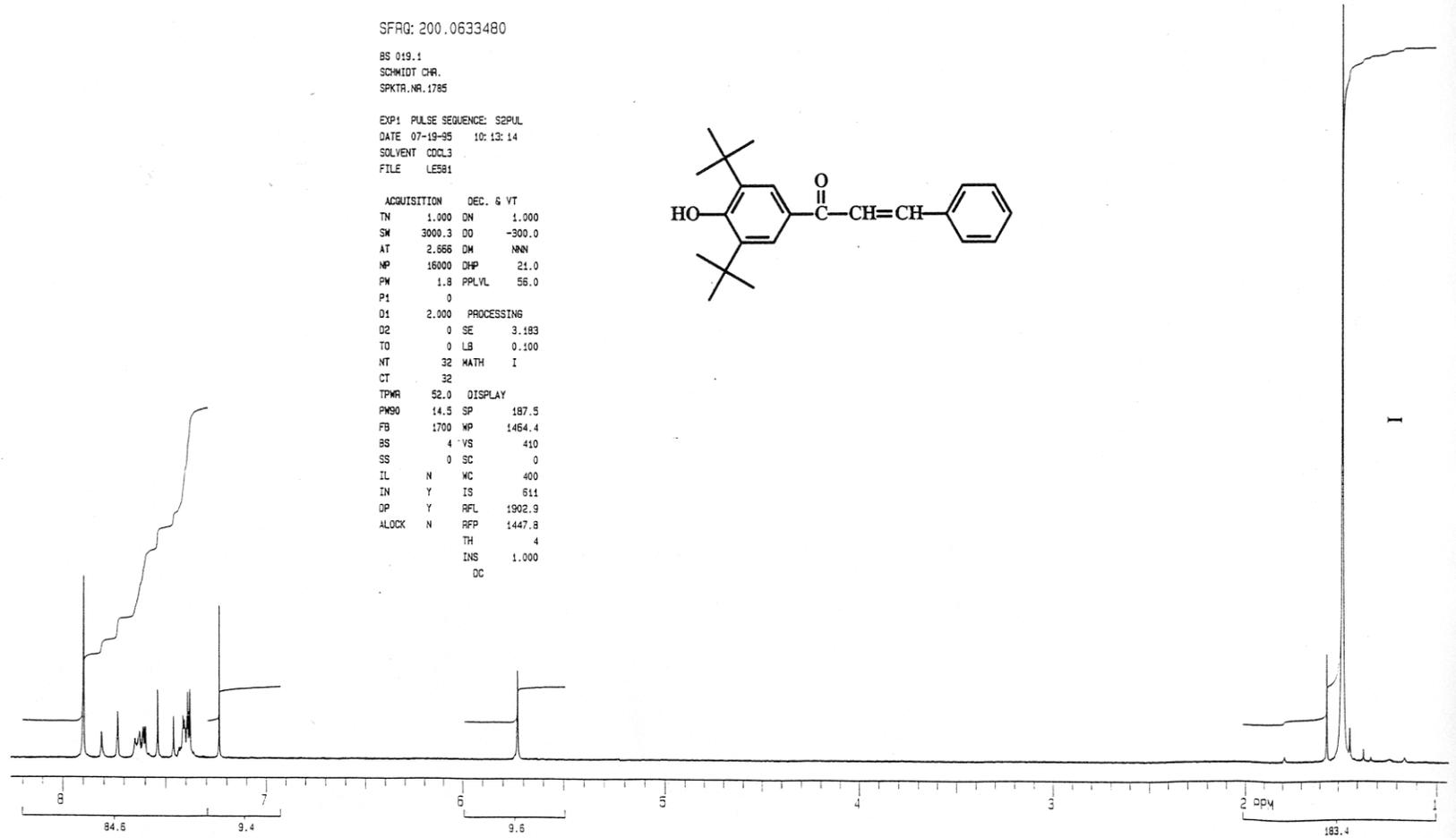
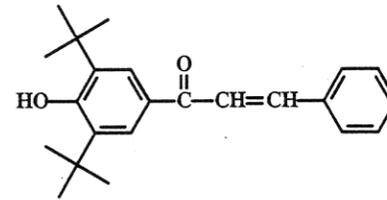
# Anhang

SFRQ: 200.0633480

BS 019.1  
SCHMIDT CHR.  
SPKTR.NR.1785

EXP1 PULSE SEQUENCE: S2PUL  
DATE 07-19-95 10:13:14  
SOLVENT CDCL3  
FILE LES91

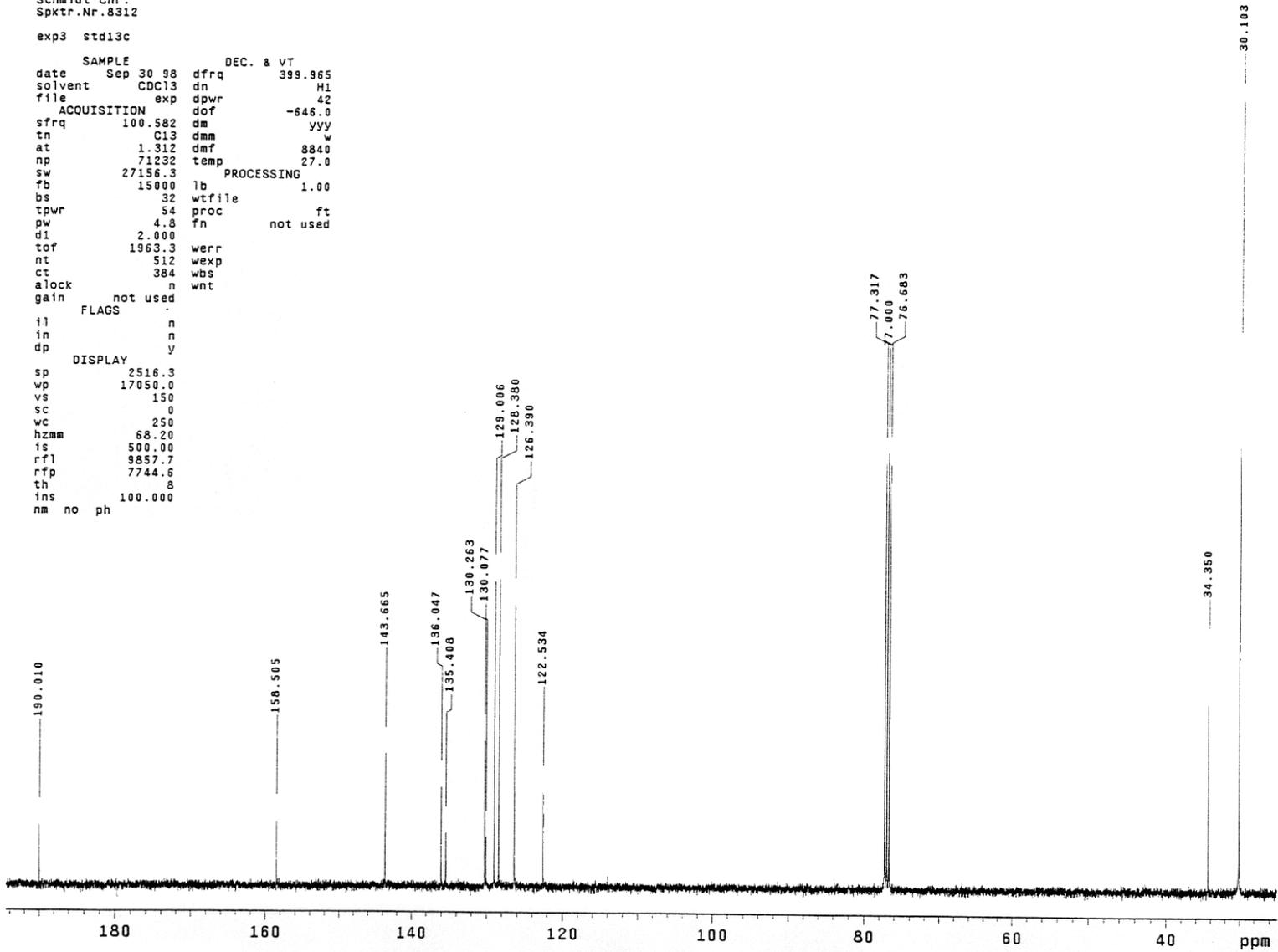
ACQUISITION	DEC.	S	VT
TN	1.000	DN	1.000
SM	3000.3	DD	-300.0
AT	2.656	DM	NNN
MP	16000	DHP	21.0
PW	1.8	PPLVL	55.0
P1	0		
D1	2.000	PROCESSING	
D2	0	SE	3.193
TO	0	LB	0.100
NT	32	MATH	I
CT	32		
TPMR	52.0	DISPLAY	
PM90	14.5	SP	187.5
FB	1700	WP	1454.4
BS	4	VS	410
SS	0	SC	0
IL	N	WC	400
IN	Y	IS	511
OP	Y	RFL	1902.9
ALOCK	N	RFP	1447.8
		TH	4
		INS	1.000
		DC	



BS 019.8  
Schmidt Chr.  
Spktr.Nr.8312

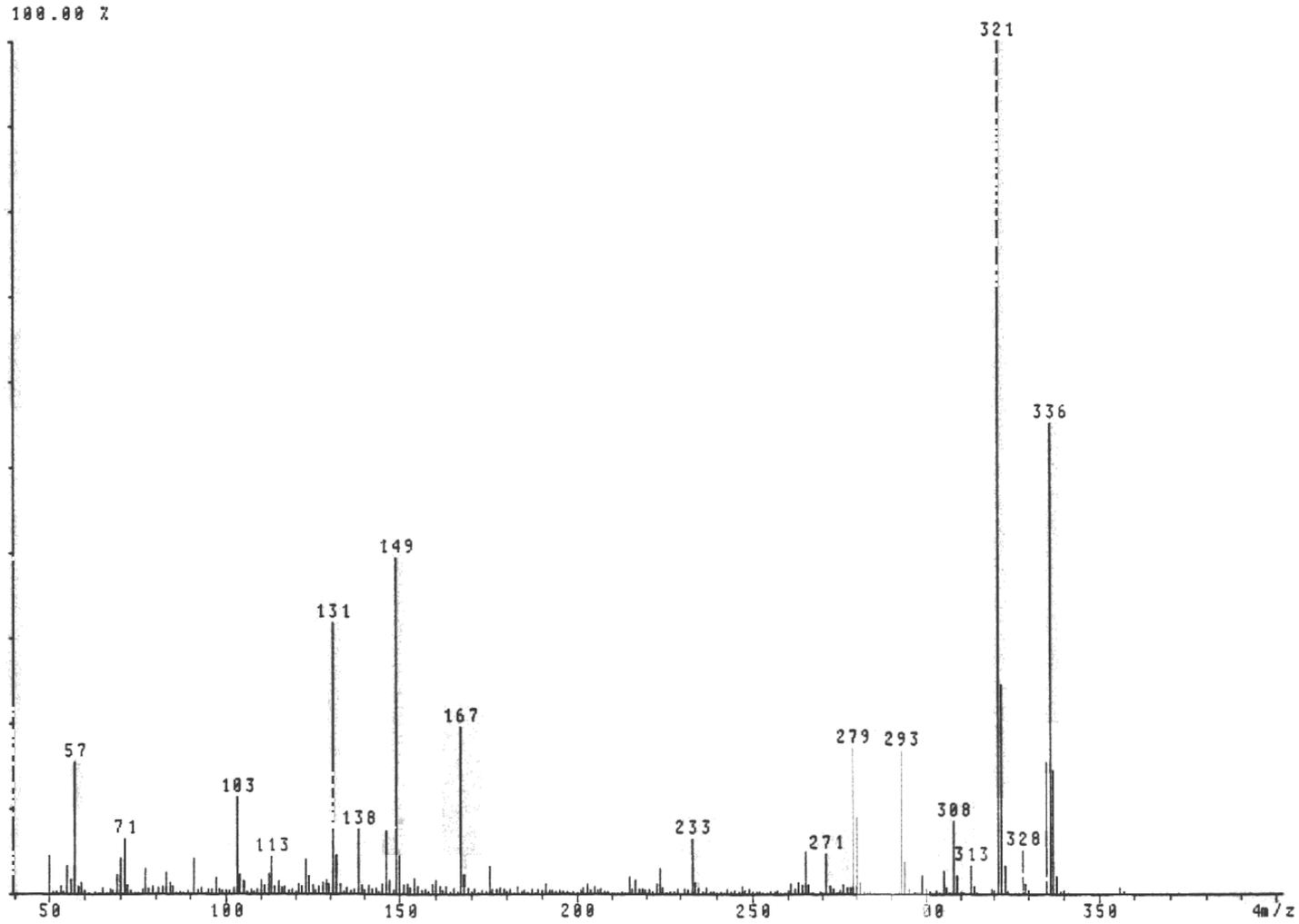
exp3 std13c

```
      SAMPLE          DEC. & VT
date   Sep 30 98    dfrq    399.965
solvent CDC13      dn       H1
file   exp         dpwr     42
      ACQUISITION   dof     -646.0
sfrq   100.582    dm       yyy
tn     C13        dmm      w
at     1.312     dmf      8840
np     71232    temp     27.0
sw     27156.3   PROCESSING
fb     15000    lb       1.00
bs     32      wtfile
tpwr   54      proc    ft
pw     4.8     fn       not used
d1     2.000
tof    1963.3  werr
nt     512    wexp
ct     384    wbs
alock  n       wnt
gain   not used
      FLAGS
fl     n
in     n
dp     y
      DISPLAY
sp     2516.3
wp     17050.0
vs     150
sc     0
wc     250
hzmm   68.20
is     500.00
rf1    9857.7
rfp    7744.6
th     8
ins    100.000
nm     no  ph
```

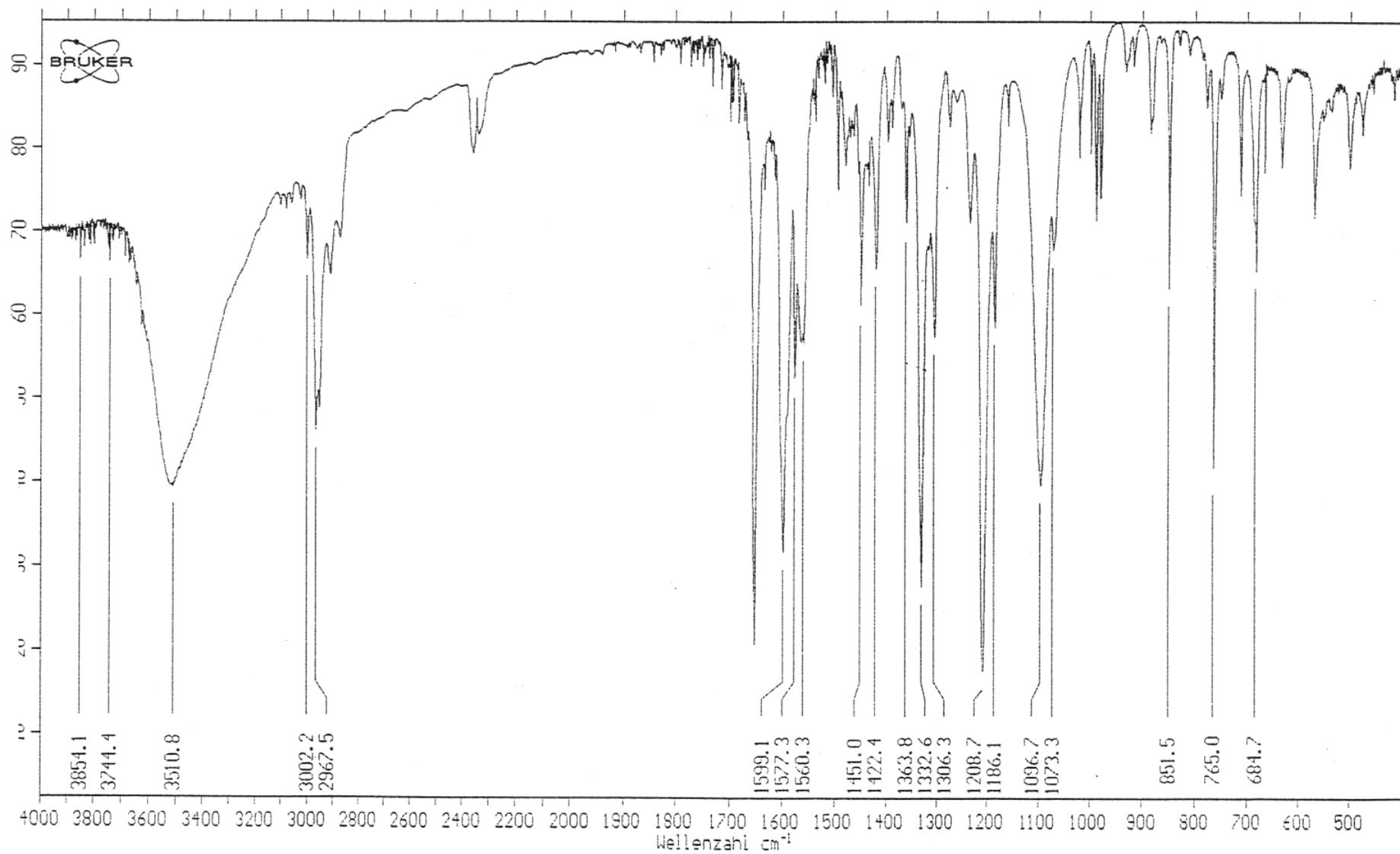


File : BS019-1, Vers. 1  
of Di, 09.05.1995, 13:28 h  
Spectrum 3-9 averaged

Comment: BS019-1 SCHMIDT 70eV EINS  
Commission: AMD 402 LW:23 CAL:49 BEARBEITER: HORN  
<n> = basepeak <g> = 1.00 <d> = user



IV



KBr Tabl.

RU

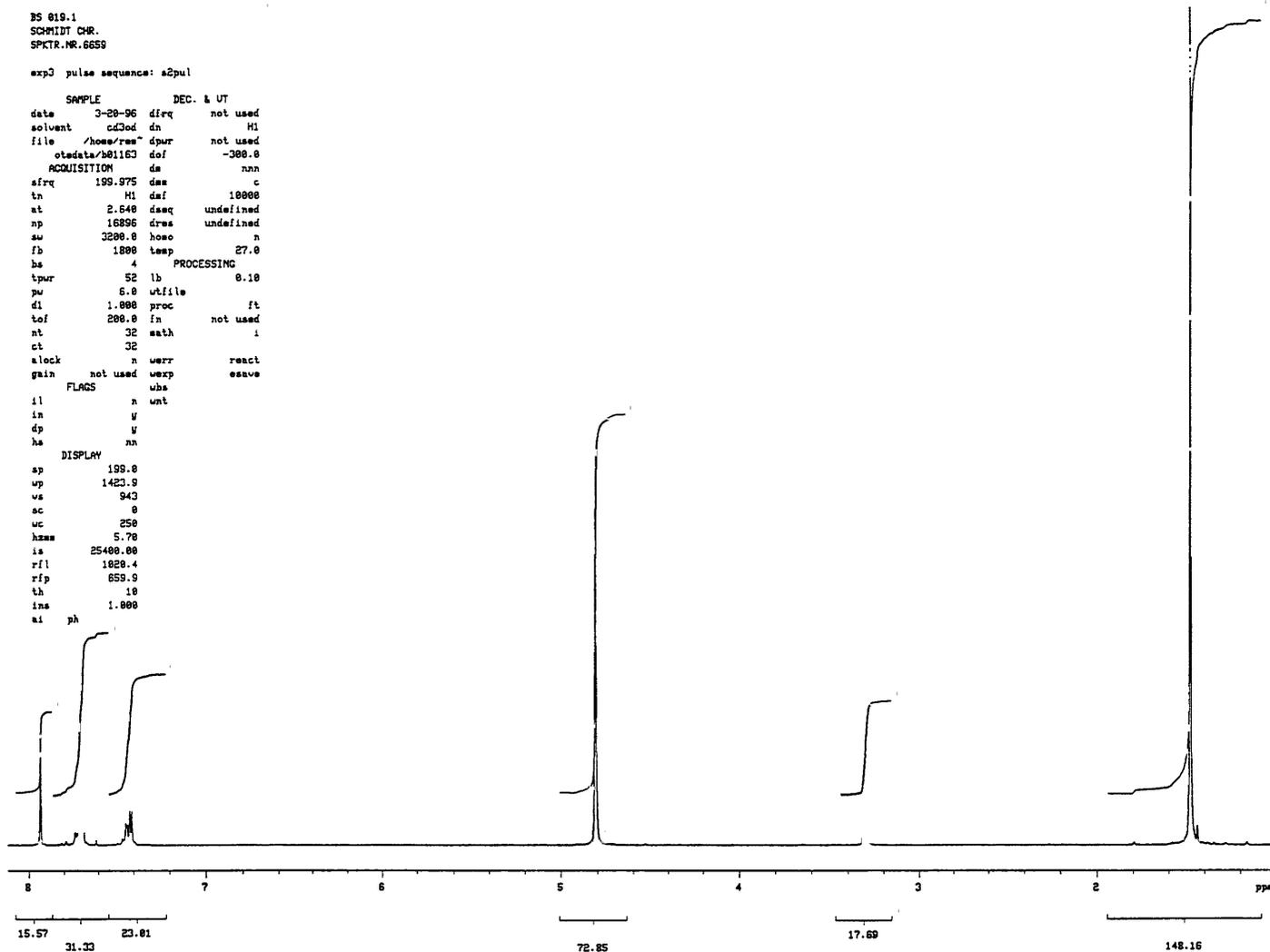
MIR1103.2

11/ 3/1997 13:31:57

BS 019.1  
SCHMIDT CHR.  
SPKTR. NR. 6659

exp3 pulse sequence: e2pul

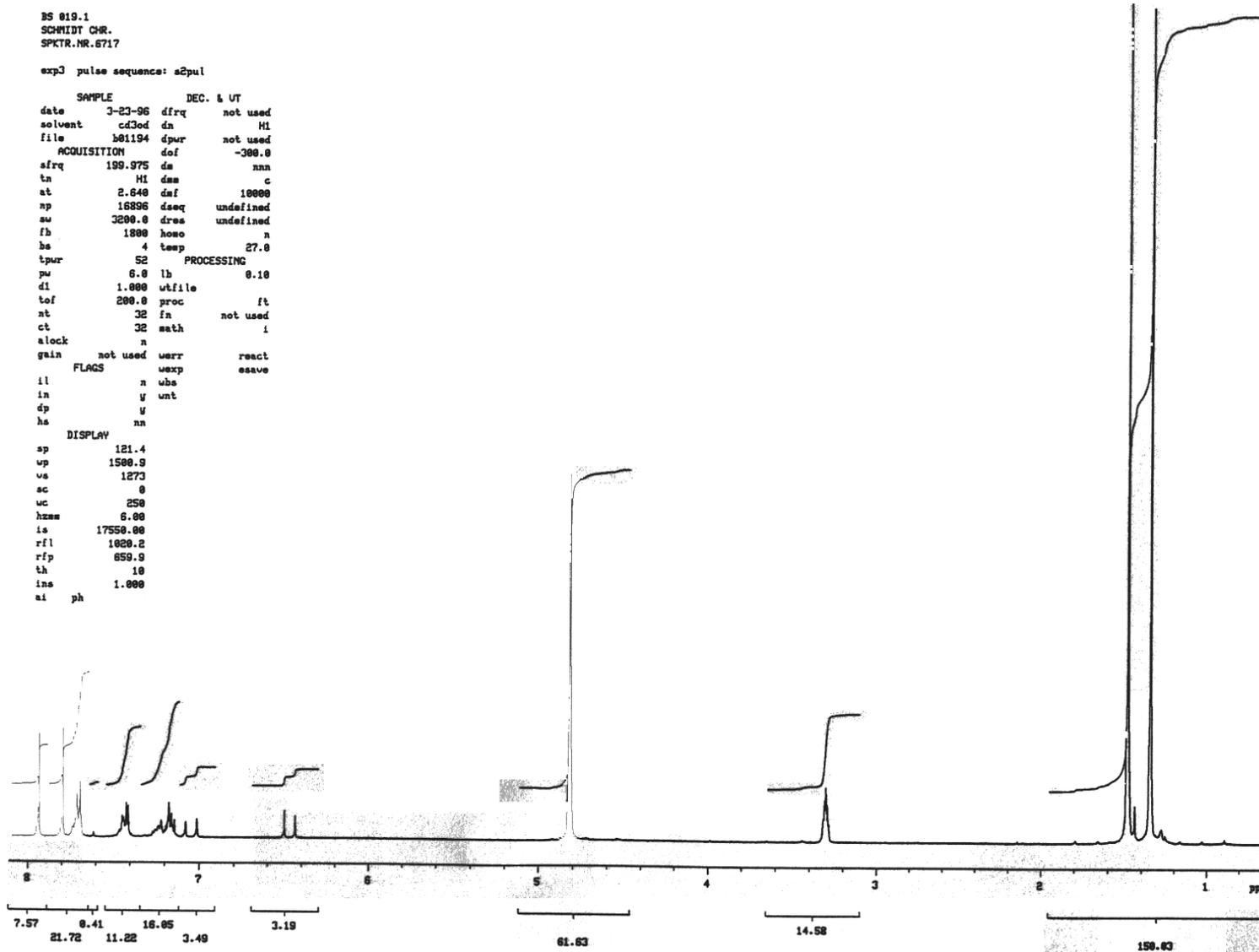
```
SAMPLE          DEC. & UT
date            3-29-96  dirq  not used
solvent         cd3od  ds    H1
file            /home/ras/ dpur  not used
               otadata/b01163 dof  -300.0
ACQUISITION    da      nnn
sfrq           199.975 dsw   c
tn             H1  daf   10000
at             2.640 dswq  undefined
np            16896 dswa  undefined
aw            3200.0 hwoe   n
fb             1800 texp   27.0
hs             4    PROCESSING
tpur           52  lb     0.10
pw             6.0  wfile
dl             1.000 proc   ft
tof            200.0  in   not used
nt             32  math   i
cs             32
slock          not used  n  react
gain           not used  wexp  esave
FLAGS          n  unt
il             V
in             V
dp             V
hs            nn
DISPLAY
sp            199.0
up            1423.9
vs            943
ac            0
uc            250
hzmax        5.70
ia            25400.00
rfl           1020.4
rfp           659.9
th            10
ims           1.000
xl            ph
```



BS 019.1  
SCHMIDT CHR.  
SPKTR.NR.6717

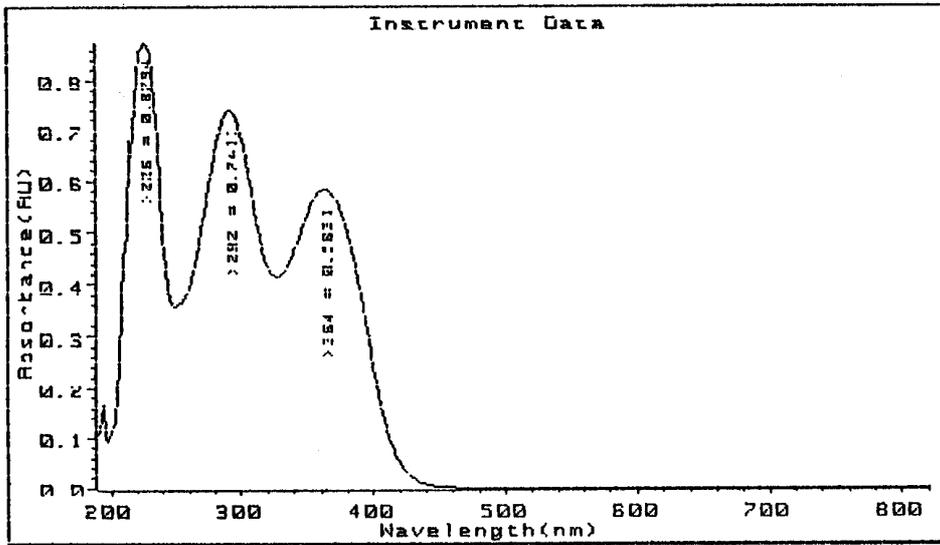
exp3 pulse sequence: a2pul

SAMPLE		DEC. & UT	
date	3-23-96	dfrq	not used
solvent	cd3od	dn	HI
file	b01194	dpur	not used
ACQUISITION		dof	-300.0
sfrq	199.975	ds	nnn
tn	HI	dss	c
at	2.840	daf	10000
np	16896	dseq	undefined
aw	3200.0	dres	undefined
fb	1800	homo	n
hs	4	temp	27.0
tpur	52	PROCESSING	
pw	6.0	lb	0.10
d1	1.000	utfile	
tof	200.0	proc	ft
nt	32	fn	not used
ct	32	math	i
alock	n		
gain	not used	werr	react
FLAGS		wexp	esave
il	n	uba	
in	y	unt	
dp	y		
hs	nn		
DISPLAY			
sp	121.4		
wp	1500.9		
vs	1273		
sc	0		
uc	250		
hzaw	6.00		
is	17550.00		
rfl	1020.2		
rfp	659.9		
th	10		
ins	1.000		
si	ph		

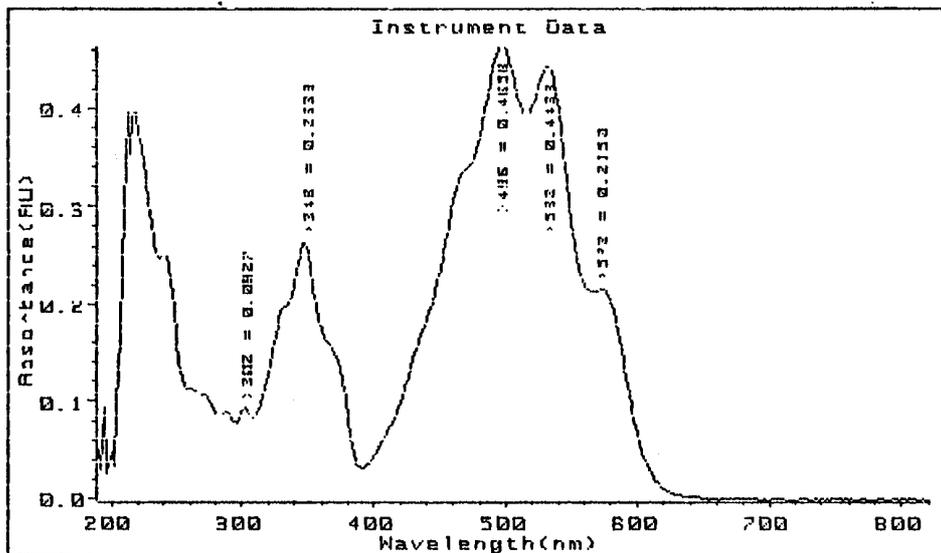


VII

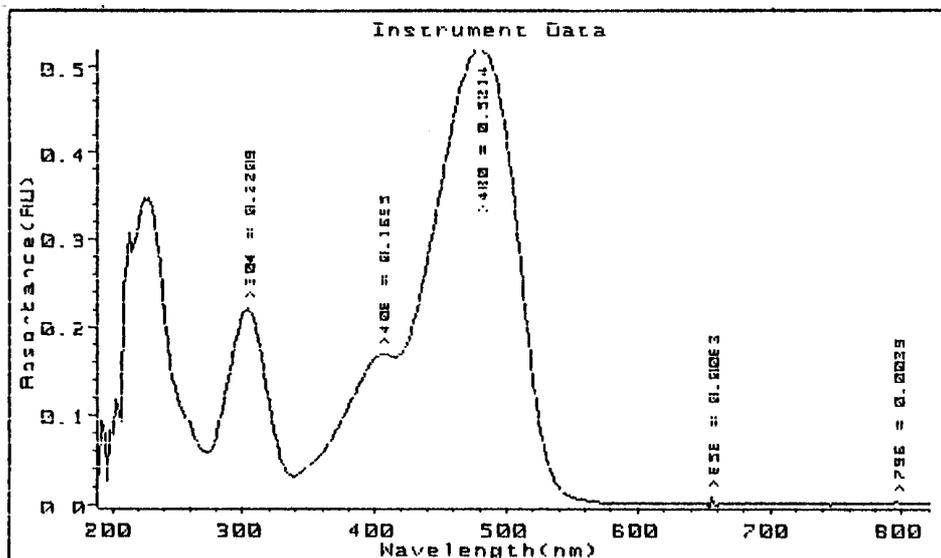
UV-Spektrum für Verbindung 9b



UV-Spektrum für Verbindung 33d vor Zusatz von HCl

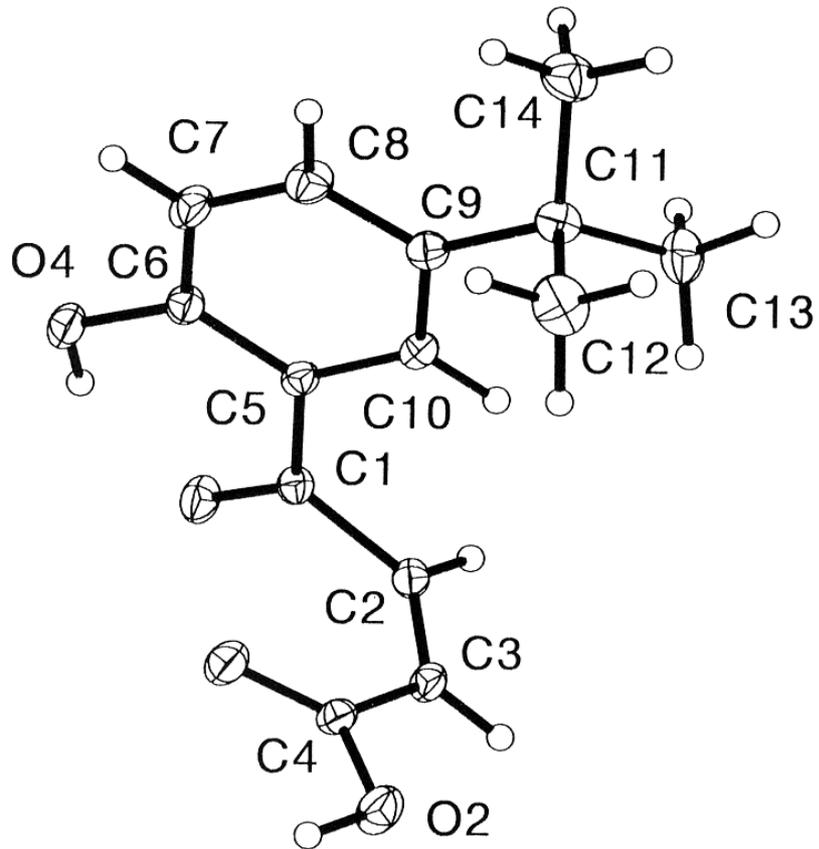


UV-Spektrum für Verbindung 33d nach Zusatz von HCl



VIII

Daten der Röntgenstrukturanalyse von Verbindung 43



## IX

Table 1. Crystal data and structure refinement for 43

Identification code	ipds1053
Empirical formula	C7 H8 O2
Formula weight	124.13
Temperature	220(2) K
Wavelength	0.71073 Å
Crystal system, space group	tetragonal, P 4 <sub>2</sub> /n
Unit cell dimensions	a = 19.138(3) Å    alpha = 90 deg. b = 19.138(3) Å    beta = 90 deg. c = 7.0654(11) Å    gamma = 90 deg.
Volume	2587.8(7) Å <sup>3</sup>
Z, Calculated density	16, 1.274 Mg/m <sup>3</sup>
Absorption coefficient	0.093 mm <sup>-1</sup>
F(000)	1056
Crystal size	0.3 x 0.1 x 0.1 mm
Theta range for data collection	2.13 to 26.13 deg.
Limiting indices	-23 ≤ h ≤ 23, -19 ≤ k ≤ 23, -7 ≤ l ≤ 8
Reflections collected / unique	14016 / 2546 [R(int) = 0.0542]
Completeness to theta = 26.13	98.3 %
Refinement method	Full-matrix least-squares on F <sup>2</sup>
Data / restraints / parameters	2546 / 0 / 227
Goodness-of-fit on F <sup>2</sup>	0.991
Final R indices [I > 2σ(I)]	R1 = 0.0359, wR2 = 0.0744
R indices (all data)	R1 = 0.0646, wR2 = 0.0830
Largest diff. peak and hole	0.163 and -0.124 e.Å <sup>-3</sup>

## X

Table 2. Atomic coordinates ( $\times 10^4$ ) and equivalent isotropic displacement parameters ( $\text{\AA}^2 \times 10^3$ ) for 43  
 $U(\text{eq})$  is defined as one third of the trace of the orthogonalized  $U_{ij}$  tensor.

	x	y	z	U(eq)
C(1)	1256(1)	3167(1)	-1540(2)	26(1)
C(2)	1052(1)	3468(1)	-3414(2)	27(1)
C(3)	660(1)	4036(1)	-3631(2)	29(1)
C(4)	362(1)	4426(1)	-2034(2)	29(1)
C(5)	762(1)	2708(1)	-536(2)	24(1)
C(6)	889(1)	2517(1)	1346(2)	27(1)
C(7)	408(1)	2097(1)	2281(2)	36(1)
C(8)	-180(1)	1858(1)	1352(2)	36(1)
C(9)	-320(1)	2023(1)	-539(2)	28(1)
C(10)	157(1)	2457(1)	-1434(2)	27(1)
C(11)	-982(1)	1760(1)	-1538(2)	32(1)
C(12)	-1576(1)	2277(1)	-1177(4)	55(1)
C(13)	-870(1)	1695(1)	-3674(3)	43(1)
C(14)	-1204(1)	1039(1)	-787(3)	48(1)
O(1)	1837(1)	3306(1)	-902(1)	35(1)
O(2)	-98(1)	4901(1)	-2497(2)	42(1)
O(3)	538(1)	4319(1)	-371(2)	41(1)
O(4)	1458(1)	2735(1)	2319(2)	35(1)

Table 3 Bond lengths [A] and angles [deg] for 43

C(1)-O(1)	1.2289(16)
C(1)-C(5)	1.4728(19)
C(1)-C(2)	1.496(2)
C(2)-C(3)	1.330(2)
C(2)-H(1)	0.966(17)
C(3)-C(4)	1.468(2)
C(3)-H(2)	0.929(17)
C(4)-O(3)	1.2397(17)
C(4)-O(2)	1.3064(17)
C(5)-C(6)	1.401(2)
C(5)-C(10)	1.4041(19)
C(6)-O(4)	1.3538(17)
C(6)-C(7)	1.390(2)
C(7)-C(8)	1.379(2)
C(7)-H(5)	0.94(2)
C(8)-C(9)	1.399(2)
C(8)-H(6)	0.977(18)
C(9)-C(10)	1.387(2)
C(9)-C(11)	1.535(2)
C(10)-H(7)	0.956(15)
C(11)-C(12)	1.528(2)
C(11)-C(13)	1.530(2)
C(11)-C(14)	1.539(2)
C(12)-H(10)	1.02(2)
C(12)-H(9)	1.01(2)
C(12)-H(8)	0.98(2)
C(13)-H(13)	1.004(19)
C(13)-H(12)	1.02(2)
C(13)-H(11)	1.00(2)
C(14)-H(15)	1.01(2)
C(14)-H(14)	1.01(2)

XI

C(14)-H(16)	1.03(2)
O(2)-H(3)	1.03(3)
O(4)-H(4)	0.89(2)
O(1)-C(1)-C(5)	122.26(13)
O(1)-C(1)-C(2)	118.47(12)
C(5)-C(1)-C(2)	119.26(11)
C(3)-C(2)-C(1)	124.32(14)
C(3)-C(2)-H(1)	121.7(10)
C(1)-C(2)-H(1)	114.0(10)
C(2)-C(3)-C(4)	123.13(14)
C(2)-C(3)-H(2)	120.5(10)
C(4)-C(3)-H(2)	116.3(10)
O(3)-C(4)-O(2)	122.42(14)
O(3)-C(4)-C(3)	122.55(13)
O(2)-C(4)-C(3)	115.03(13)
C(6)-C(5)-C(10)	118.93(12)
C(6)-C(5)-C(1)	120.05(12)
C(10)-C(5)-C(1)	121.03(12)
O(4)-C(6)-C(7)	118.02(13)
O(4)-C(6)-C(5)	122.85(12)
C(7)-C(6)-C(5)	119.12(13)
C(8)-C(7)-C(6)	120.33(15)
C(8)-C(7)-H(5)	120.7(10)
C(6)-C(7)-H(5)	118.9(10)
C(7)-C(8)-C(9)	122.49(14)
C(7)-C(8)-H(6)	117.2(10)
C(9)-C(8)-H(6)	120.3(10)
C(10)-C(9)-C(8)	116.33(13)
C(10)-C(9)-C(11)	122.01(13)
C(8)-C(9)-C(11)	121.61(13)
C(9)-C(10)-C(5)	122.76(13)
C(9)-C(10)-H(7)	119.9(8)
C(5)-C(10)-H(7)	117.3(8)
C(12)-C(11)-C(13)	108.76(16)
C(12)-C(11)-C(9)	108.98(13)
C(13)-C(11)-C(9)	111.40(12)
C(12)-C(11)-C(14)	108.55(15)
C(13)-C(11)-C(14)	107.79(14)
C(9)-C(11)-C(14)	111.29(13)
C(11)-C(12)-H(10)	109.0(11)
C(11)-C(12)-H(9)	108.6(12)
H(10)-C(12)-H(9)	111.5(17)
C(11)-C(12)-H(8)	109.0(12)
H(10)-C(12)-H(8)	109.1(16)
H(9)-C(12)-H(8)	109.5(17)
C(11)-C(13)-H(13)	110.5(11)
C(11)-C(13)-H(12)	111.6(13)
H(13)-C(13)-H(12)	108.6(16)
C(11)-C(13)-H(11)	109.6(12)
H(13)-C(13)-H(11)	107.2(15)
H(12)-C(13)-H(11)	109.3(17)
C(11)-C(14)-H(15)	109.9(11)
C(11)-C(14)-H(14)	109.4(11)
H(15)-C(14)-H(14)	108.8(15)
C(11)-C(14)-H(16)	110.7(12)
H(15)-C(14)-H(16)	109.8(17)
H(14)-C(14)-H(16)	108.0(16)
C(4)-O(2)-H(3)	111.2(14)
C(6)-O(4)-H(4)	107.6(13)

---

## XII

Table 4. Hydrogen coordinates ( $\times 10^4$ ) and isotropic displacement parameters ( $\text{\AA}^2 \times 10^3$ ) for 43

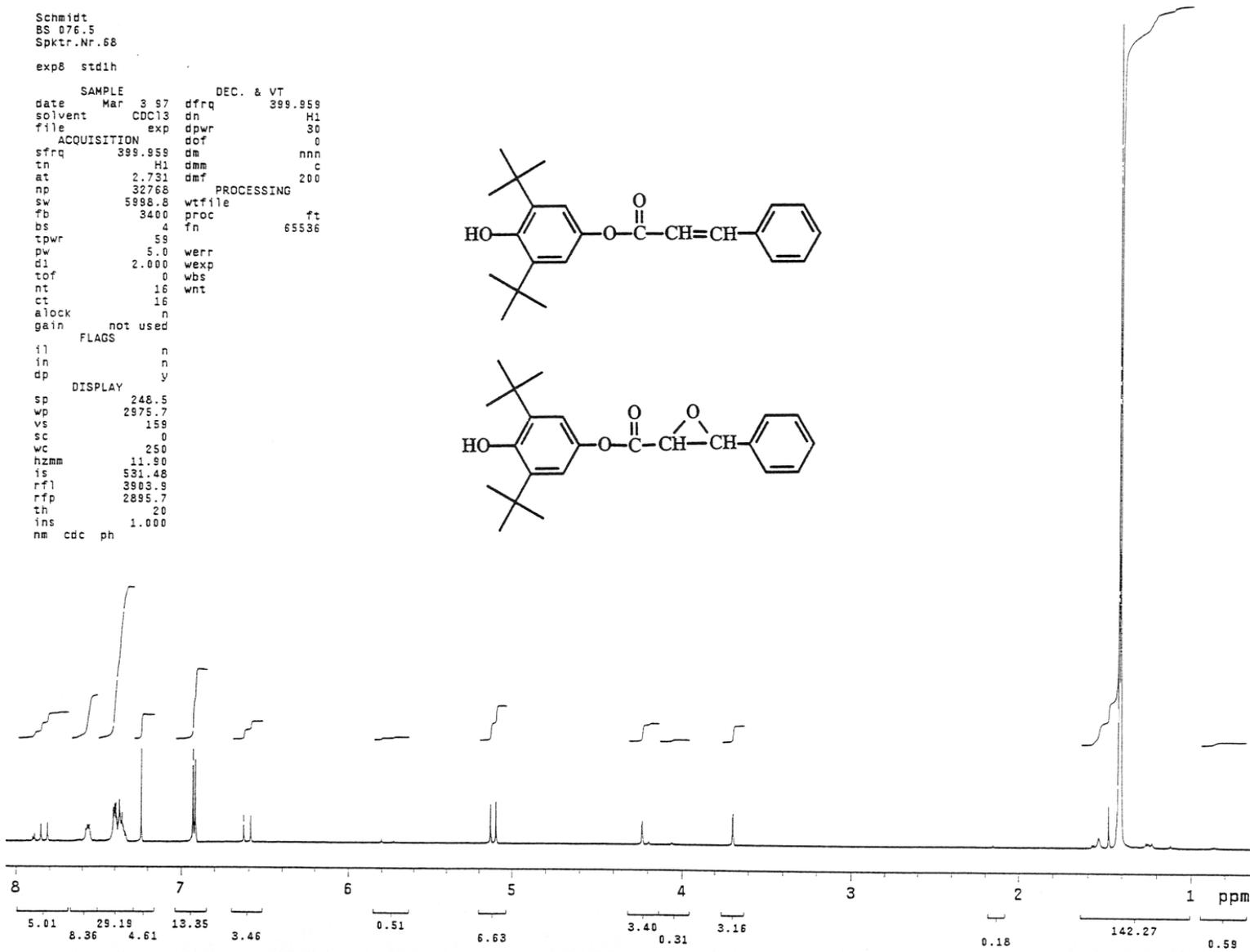
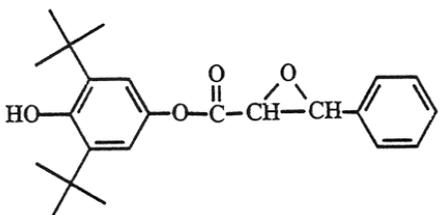
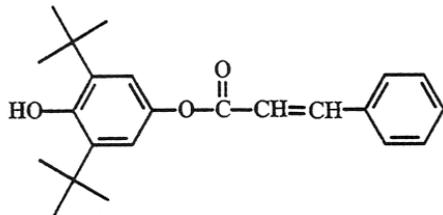
	x	y	z	U(eq)
H(1)	1251(8)	3226(8)	-4490(20)	37(4)
H(2)	559(8)	4206(8)	-4830(20)	36(4)
H(5)	494(8)	1971(9)	3540(30)	47(5)
H(6)	-497(9)	1558(9)	2070(30)	47(5)
H(7)	87(7)	2585(7)	-2730(20)	25(4)
H(10)	-1447(10)	2751(11)	-1750(30)	67(6)
H(9)	-1654(10)	2314(10)	230(30)	64(6)
H(8)	-2003(12)	2103(10)	-1790(30)	68(6)
H(13)	-450(10)	1398(9)	-3950(30)	55(5)
H(12)	-801(11)	2173(12)	-4290(30)	74(6)
H(11)	-1285(11)	1458(10)	-4260(30)	65(6)
H(15)	-807(11)	694(10)	-940(30)	63(6)
H(14)	-1620(10)	866(9)	-1530(30)	54(5)
H(16)	-1348(11)	1070(11)	620(30)	75(7)
H(3)	-253(13)	5184(13)	-1330(40)	101(8)
H(4)	1742(10)	2951(10)	1500(30)	62(6)

Table 5 Torsion angles [deg] for 43

O(1)-C(1)-C(2)-C(3)	-98.44(17)
C(5)-C(1)-C(2)-C(3)	82.45(17)
C(1)-C(2)-C(3)-C(4)	-1.8(2)
C(2)-C(3)-C(4)-O(3)	11.1(2)
C(2)-C(3)-C(4)-O(2)	-169.61(13)
O(1)-C(1)-C(5)-C(6)	11.8(2)
C(2)-C(1)-C(5)-C(6)	-169.16(12)
O(1)-C(1)-C(5)-C(10)	-168.57(13)
C(2)-C(1)-C(5)-C(10)	10.51(19)
C(10)-C(5)-C(6)-O(4)	-179.97(12)
C(1)-C(5)-C(6)-O(4)	-0.3(2)
C(10)-C(5)-C(6)-C(7)	-1.2(2)
C(1)-C(5)-C(6)-C(7)	178.50(13)
O(4)-C(6)-C(7)-C(8)	-179.76(13)
C(5)-C(6)-C(7)-C(8)	1.4(2)
C(6)-C(7)-C(8)-C(9)	0.0(2)
C(7)-C(8)-C(9)-C(10)	-1.5(2)
C(7)-C(8)-C(9)-C(11)	-179.18(14)
C(8)-C(9)-C(10)-C(5)	1.7(2)
C(11)-C(9)-C(10)-C(5)	179.38(13)
C(6)-C(5)-C(10)-C(9)	-0.4(2)
C(1)-C(5)-C(10)-C(9)	179.91(12)
C(10)-C(9)-C(11)-C(12)	-90.41(18)
C(8)-C(9)-C(11)-C(12)	87.12(18)
C(10)-C(9)-C(11)-C(13)	29.59(19)
C(8)-C(9)-C(11)-C(13)	-152.88(15)
C(10)-C(9)-C(11)-C(14)	149.90(15)
C(8)-C(9)-C(11)-C(14)	-32.56(19)

Schmidt  
 BS 076.5  
 Spktr.Nr.68  
 exp8 stdih

SAMPLE		DEC. & VT	
date	Mar 3 97	dfrq	399.959
solvent	CDC13	dn	H1
file	exp	dpwr	30
ACQUISITION		dof	0
sfrq	399.959	dm	nnn
tn	H1	dmm	c
at	2.731	dmf	200
np	32768	PROCESSING	
sw	5998.8	wtfile	ft
fb	3400	proc	fn
bs	4	fn	65536
tpwr	58		
pw	5.0	werr	
d1	2.000	wexp	
tof	0	wbs	
nt	16	wnt	
ct	16		
alock	n		
gain	not used		
FLAGS			
fl	n		
in	n		
dp	y		
DISPLAY			
sp	248.5		
wp	2975.7		
vs	158		
sc	0		
wc	250		
hzmm	11.90		
is	531.48		
rfl	3903.9		
rfp	2895.7		
th	20		
ins	1.000		
nm	cdc ph		



## XIV

## Daten der Röntgenstrukturanalyse von Verbindung 56

Table 1 Crystal data and structure refinement for 56

Identification code	ipds1002
Empirical formula	C30 H33 Cl O5
Formula weight	509.01
Temperature	293(2) K
Wavelength	0.71073 Å
Crystal system, space group	monoclinic, P 21/c
Unit cell dimensions	a = 9.5961(14) Å alpha = 90 deg. b = 18.327(3) Å beta = 93.723(17) deg c = 15.836(3) Å gamma = 90 deg.
Volume	2779.2(8) Å <sup>3</sup>
Z, Calculated density	4, 1.217 Mg/m <sup>3</sup>
Absorption coefficient	0.174 mm <sup>-1</sup>
F(000)	1080
Theta range for data collection	2.22 to 24.00 deg.
Limiting indices	-10<=h<=10, -20<=k<=20, -18<=l<=18
Reflections collected / unique	17576 / 4357 [R(int) = 0.1884]
Completeness to theta = 24.00	100.0 %
Refinement method	Full-matrix least-squares on F <sup>2</sup>
Data / restraints / parameters	4357 / 0 / 457
Goodness-of-fit on F <sup>2</sup>	0.836
Final R indices [I>2sigma(I)]	R1 = 0.0575, wR2 = 0.1008
R indices (all data)	R1 = 0.1794, wR2 = 0.1363
Largest diff peak and hole	0.201 and -0.191 e.Å <sup>-3</sup>

## XV

Table 2. Atomic coordinates ( $\times 10^4$ ) and equivalent isotropic displacement parameters ( $\text{Å}^2 \times 10^3$ ) for 56

$U(\text{eq})$  is defined as one third of the trace of the orthogonalized  $U_{ij}$  tensor.

	x	y	z	$U(\text{eq})$
C(1)	-3143(5)	4447(3)	9439(3)	45(1)
C(2)	-2720(6)	3906(3)	10136(3)	44(1)
C(3)	-1123(6)	3820(3)	10224(3)	42(1)
C(4)	-636(5)	3352(2)	10977(3)	39(1)
C(5)	-401(6)	2611(2)	10903(4)	49(1)
C(6)	106(5)	2175(2)	11565(3)	47(1)
C(7)	312(5)	2523(2)	12367(3)	45(1)
C(8)	58(5)	3275(2)	12484(3)	46(1)
C(9)	-404(5)	3672(3)	11765(3)	43(1)
C(10)	457(7)	1359(2)	11432(3)	59(2)
C(11)	203(14)	1145(4)	10478(5)	91(3)
C(12)	1988(9)	1213(4)	11654(5)	77(2)
C(13)	-445(10)	854(3)	11947(6)	80(2)
C(14)	363(6)	3653(2)	13354(3)	48(1)
C(15)	1906(8)	3583(4)	13648(5)	70(2)
C(16)	-550(9)	3321(4)	14022(4)	65(2)
C(17)	-18(10)	4474(3)	13310(4)	63(2)
C(18)	-3071(5)	5252(2)	9593(3)	41(1)
C(19)	-3187(6)	5552(3)	10395(4)	54(2)
C(20)	-3169(7)	6313(3)	10493(5)	67(2)
C(21)	-3031(6)	6750(3)	9805(4)	63(2)
C(22)	-2906(7)	6455(3)	9011(4)	66(2)
C(23)	-2944(6)	5716(3)	8909(4)	54(2)
C(24)	-189(5)	3833(3)	8829(3)	45(1)
C(25)	246(5)	3332(3)	8153(3)	45(1)
C(26)	284(6)	2573(3)	8255(4)	54(2)
C(27)	719(6)	2131(3)	7606(4)	57(2)
C(28)	1098(7)	2440(4)	6864(5)	78(2)
C(29)	1058(7)	3185(3)	6748(4)	78(2)
C(30)	645(7)	3632(3)	7399(4)	66(2)
O(1)	-3481(4)	4214(2)	8727(2)	63(1)
O(2)	-3354(4)	3207(2)	9969(2)	51(1)
O(3)	794(4)	2140(2)	13083(2)	61(1)

## XVI

O(4)	-688(4)	3449(2)	9471(2)	47(1)
O(5)	-127(4)	4488(2)	8817(2)	59(1)
Cl	776(2)	1190(1)	7747(1)	90(1)

---

Table 3. Bond lengths [Å] and angles [deg] for 56

---

C(1)-O(1)	1.230(5)
C(1)-C(18)	1.495(6)
C(1)-C(2)	1.519(6)
C(2)-O(2)	1.435(5)
C(2)-C(3)	1.539(7)
C(2)-H(1)	1.04(4)
C(3)-O(4)	1.459(5)
C(3)-C(4)	1.518(6)
C(3)-H(2)	0.97(4)
C(4)-C(5)	1.383(6)
C(4)-C(9)	1.384(6)
C(5)-C(6)	1.381(6)
C(5)-H(3)	0.89(4)
C(6)-C(7)	1.423(6)
C(6)-C(10)	1.550(6)
C(7)-O(3)	1.388(5)
C(7)-C(8)	1.413(6)
C(8)-C(9)	1.399(6)
C(8)-C(14)	1.553(6)
C(9)-H(4)	0.94(4)
C(10)-C(12)	1.512(9)
C(10)-C(13)	1.537(9)
C(10)-C(11)	1.565(8)
C(11)-H(7)	1.04(6)
C(11)-H(6)	0.96(4)
C(11)-H(5)	0.92(6)
C(12)-H(10)	0.96(6)
C(12)-H(8)	0.90(6)
C(12)-H(9)	1.03(5)
C(13)-H(12)	1.04(7)
C(13)-H(11)	0.97(6)
C(13)-H(13)	0.98(7)
C(14)-C(15)	1.528(8)
C(14)-C(16)	1.542(7)

## XVI

O(4)	-688(4)	3449(2)	9471(2)	47(1)
O(5)	-127(4)	4488(2)	8817(2)	59(1)
Cl	776(2)	1190(1)	7747(1)	90(1)

---

Table 3. Bond lengths [Å] and angles [deg] for 56

---

C(1)-O(1)	1.230(5)
C(1)-C(18)	1.495(6)
C(1)-C(2)	1.519(6)
C(2)-O(2)	1.435(5)
C(2)-C(3)	1.539(7)
C(2)-H(1)	1.04(4)
C(3)-O(4)	1.459(5)
C(3)-C(4)	1.518(6)
C(3)-H(2)	0.97(4)
C(4)-C(5)	1.383(6)
C(4)-C(9)	1.384(6)
C(5)-C(6)	1.381(6)
C(5)-H(3)	0.89(4)
C(6)-C(7)	1.423(6)
C(6)-C(10)	1.550(6)
C(7)-O(3)	1.388(5)
C(7)-C(8)	1.413(6)
C(8)-C(9)	1.399(6)
C(8)-C(14)	1.553(6)
C(9)-H(4)	0.94(4)
C(10)-C(12)	1.512(9)
C(10)-C(13)	1.537(9)
C(10)-C(11)	1.565(8)
C(11)-H(7)	1.04(6)
C(11)-H(6)	0.96(4)
C(11)-H(5)	0.92(6)
C(12)-H(10)	0.96(6)
C(12)-H(8)	0.90(6)
C(12)-H(9)	1.03(5)
C(13)-H(12)	1.04(7)
C(13)-H(11)	0.97(6)
C(13)-H(13)	0.98(7)
C(14)-C(15)	1.528(8)
C(14)-C(16)	1.542(7)

## XVII

C(14)-C(17)	1.549(7)
C(15)-H(14)	0.97(5)
C(15)-H(15)	1.04(6)
C(15)-H(16)	0.98(6)
C(16)-H(18)	1.00(5)
C(16)-H(17)	0.91(6)
C(16)-H(19)	1.05(8)
C(17)-H(20)	1.05(7)
C(17)-H(21)	1.00(6)
C(17)-H(22)	1.02(5)
C(18)-C(23)	1.388(6)
C(18)-C(19)	1.396(7)
C(19)-C(20)	1.402(7)
C(19)-H(23)	0.93(4)
C(20)-C(21)	1.367(8)
C(20)-H(24)	0.86(5)
C(21)-C(22)	1.380(8)
C(21)-H(25)	1.02(5)
C(22)-C(23)	1.366(7)
C(22)-H(26)	1.00(5)
C(23)-H(27)	1.01(4)
C(24)-O(5)	1.203(5)
C(24)-O(4)	1.349(5)
C(24)-C(25)	1.491(6)
C(25)-C(30)	1.390(7)
C(25)-C(26)	1.401(7)
C(26)-C(27)	1.394(7)
C(26)-H(28)	0.88(6)
C(27)-C(28)	1.375(8)
C(27)-Cl	1.740(5)
C(28)-C(29)	1.378(8)
C(28)-H(29)	0.82(5)
C(29)-C(30)	1.394(8)
C(29)-H(30)	1.11(5)
C(30)-H(31)	0.95(4)
O(2)-H(32)	0.96(7)
O(3)-H(33)	0.82(7)
O(1)-C(1)-C(18)	119.9(4)
O(1)-C(1)-C(2)	118.8(4)
C(18)-C(1)-C(2)	121.2(4)
O(2)-C(2)-C(1)	111.0(4)
O(2)-C(2)-C(3)	109.4(4)

## XVIII

C(1)-C(2)-C(3)	110.5(4)
O(2)-C(2)-H(1)	106(2)
C(1)-C(2)-H(1)	103(2)
C(3)-C(2)-H(1)	116(3)
O(4)-C(3)-C(4)	106.8(4)
O(4)-C(3)-C(2)	108.1(4)
C(4)-C(3)-C(2)	112.6(4)
O(4)-C(3)-H(2)	108(2)
C(4)-C(3)-H(2)	110(3)
C(2)-C(3)-H(2)	111(3)
C(5)-C(4)-C(9)	118.4(5)
C(5)-C(4)-C(3)	122.1(4)
C(9)-C(4)-C(3)	119.5(4)
C(6)-C(5)-C(4)	123.6(5)
C(6)-C(5)-H(3)	122(2)
C(4)-C(5)-H(3)	115(2)
C(5)-C(6)-C(7)	116.1(4)
C(5)-C(6)-C(10)	121.6(4)
C(7)-C(6)-C(10)	122.3(4)
O(3)-C(7)-C(8)	115.9(4)
O(3)-C(7)-C(6)	121.4(4)
C(8)-C(7)-C(6)	122.7(4)
C(9)-C(8)-C(7)	116.6(4)
C(9)-C(8)-C(14)	121.4(4)
C(7)-C(8)-C(14)	121.9(4)
C(4)-C(9)-C(8)	122.5(4)
C(4)-C(9)-H(4)	120(2)
C(8)-C(9)-H(4)	118(2)
C(12)-C(10)-C(13)	110.0(6)
C(12)-C(10)-C(6)	110.8(5)
C(13)-C(10)-C(6)	112.0(5)
C(12)-C(10)-C(11)	105.5(7)
C(13)-C(10)-C(11)	107.7(7)
C(6)-C(10)-C(11)	110.5(5)
C(10)-C(11)-H(7)	109(3)
C(10)-C(11)-H(6)	113(3)
H(7)-C(11)-H(6)	106(4)
C(10)-C(11)-H(5)	89(4)
H(7)-C(11)-H(5)	98(5)
H(6)-C(11)-H(5)	139(6)
C(10)-C(12)-H(10)	125(3)
C(10)-C(12)-H(8)	109(4)
H(10)-C(12)-H(8)	100(6)

## XIX

C(10)-C(12)-H(9)	110(3)
H(10)-C(12)-H(9)	101(4)
H(8)-C(12)-H(9)	112(5)
C(10)-C(13)-H(12)	120(3)
C(10)-C(13)-H(11)	109(4)
H(12)-C(13)-H(11)	102(5)
C(10)-C(13)-H(13)	114(4)
H(12)-C(13)-H(13)	100(5)
H(11)-C(13)-H(13)	111(5)
C(15)-C(14)-C(16)	109.9(5)
C(15)-C(14)-C(17)	108.4(5)
C(16)-C(14)-C(17)	105.7(5)
C(15)-C(14)-C(8)	110.8(5)
C(16)-C(14)-C(8)	110.5(4)
C(17)-C(14)-C(8)	111.3(4)
C(14)-C(15)-H(14)	110(3)
C(14)-C(15)-H(15)	111(3)
H(14)-C(15)-H(15)	111(4)
C(14)-C(15)-H(16)	111(3)
H(14)-C(15)-H(16)	121(4)
H(15)-C(15)-H(16)	92(4)
C(14)-C(16)-H(18)	111(3)
C(14)-C(16)-H(17)	108(4)
H(18)-C(16)-H(17)	109(5)
C(14)-C(16)-H(19)	116(4)
H(18)-C(16)-H(19)	99(4)
H(17)-C(16)-H(19)	114(6)
C(14)-C(17)-H(20)	105(3)
C(14)-C(17)-H(21)	108(3)
H(20)-C(17)-H(21)	122(5)
C(14)-C(17)-H(22)	107(3)
H(20)-C(17)-H(22)	94(5)
H(21)-C(17)-H(22)	119(5)
C(23)-C(18)-C(19)	118.9(5)
C(23)-C(18)-C(1)	118.9(4)
C(19)-C(18)-C(1)	122.1(5)
C(18)-C(19)-C(20)	119.5(6)
C(18)-C(19)-H(23)	127(3)
C(20)-C(19)-H(23)	113(3)
C(21)-C(20)-C(19)	119.7(7)
C(21)-C(20)-H(24)	119(4)
C(19)-C(20)-H(24)	121(4)
C(20)-C(21)-C(22)	121.0(6)

XX

C(20)-C(21)-H(25)	121(3)
C(22)-C(21)-H(25)	118(3)
C(23)-C(22)-C(21)	119.6(6)
C(23)-C(22)-H(26)	116(3)
C(21)-C(22)-H(26)	125(3)
C(22)-C(23)-C(18)	121.3(6)
C(22)-C(23)-H(27)	124(3)
C(18)-C(23)-H(27)	115(2)
O(5)-C(24)-O(4)	123.7(4)
O(5)-C(24)-C(25)	125.9(4)
O(4)-C(24)-C(25)	110.5(4)
C(30)-C(25)-C(26)	119.0(5)
C(30)-C(25)-C(24)	118.7(4)
C(26)-C(25)-C(24)	122.3(5)
C(27)-C(26)-C(25)	119.9(6)
C(27)-C(26)-H(28)	124(4)
C(25)-C(26)-H(28)	116(4)
C(28)-C(27)-C(26)	120.0(5)
C(28)-C(27)-C1	120.7(4)
C(26)-C(27)-C1	119.3(4)
C(27)-C(28)-C(29)	121.0(6)
C(27)-C(28)-H(29)	122(4)
C(29)-C(28)-H(29)	115(3)
C(28)-C(29)-C(30)	119.4(6)
C(28)-C(29)-H(30)	122(3)
C(30)-C(29)-H(30)	118(3)
C(25)-C(30)-C(29)	120.7(5)
C(25)-C(30)-H(31)	116(3)
C(29)-C(30)-H(31)	124(3)
C(2)-O(2)-H(32)	108(4)
C(7)-O(3)-H(33)	114(5)
C(24)-O(4)-C(3)	120.5(3)

## XXI

Symmetry transformations used to generate equivalent atoms:

Table 4. Hydrogen coordinates ( $\times 10^4$ ) and isotropic displacement parameters ( $\text{Å}^2 \times 10^3$ ) for 56

	x	y	z	U(eq)
H(1)	-3190(50)	4120(20)	10660(30)	56(15)
H(2)	-660(40)	4290(20)	10260(20)	43(13)
H(3)	-580(40)	2431(19)	10390(20)	22(11)
H(4)	-510(40)	4180(20)	11830(20)	34(12)
H(7)	450(60)	600(40)	10400(40)	110(20)
H(6)	800(50)	1410(30)	10120(30)	54(18)
H(5)	-740(70)	1090(40)	10560(40)	90(30)
H(10)	2450(60)	1300(30)	12200(40)	80(20)
H(8)	2500(70)	1510(30)	11340(40)	90(30)
H(9)	2210(50)	670(30)	11560(30)	69(15)
H(12)	-1530(70)	850(30)	11840(40)	90(20)
H(11)	-210(60)	350(40)	11830(40)	100(20)
H(13)	-380(70)	950(30)	12560(40)	110(30)
H(14)	2150(50)	3070(30)	13740(30)	62(16)
H(15)	2130(60)	3890(30)	14190(40)	90(20)
H(16)	2480(60)	3900(30)	13320(40)	90(20)
H(18)	-480(50)	3620(30)	14560(30)	70(17)
H(17)	-230(70)	2860(30)	14140(40)	100(20)
H(19)	-1640(80)	3350(40)	13890(40)	130(30)
H(20)	430(70)	4700(30)	13880(40)	120(20)
H(21)	-1040(60)	4520(30)	13150(30)	80(20)
H(22)	680(60)	4720(30)	12940(30)	82(19)
H(23)	-3280(50)	5300(20)	10900(30)	51(15)
H(24)	-3180(60)	6510(30)	10990(30)	80(20)
H(25)	-2930(60)	7300(30)	9870(30)	88(18)
H(26)	-2790(60)	6750(30)	8480(30)	90(20)
H(27)	-2860(50)	5460(20)	8350(30)	59(15)
H(28)	50(60)	2410(30)	8750(40)	100(20)
H(29)	1540(50)	2220(30)	6520(30)	54(17)
H(30)	1220(50)	3440(30)	6120(30)	82(17)
H(31)	600(50)	4150(30)	7360(30)	57(15)
H(32)	-3530(70)	3160(40)	9370(40)	130(30)
H(33)	830(70)	1700(40)	13010(40)	120(30)

## XXII

Table 5. Torsion angles [deg] for 56

---

O(1)-C(1)-C(2)-O(2)	-26.0(7)
C(18)-C(1)-C(2)-O(2)	157.7(4)
O(1)-C(1)-C(2)-C(3)	95.6(6)
C(18)-C(1)-C(2)-C(3)	-80.6(6)
O(2)-C(2)-C(3)-O(4)	53.8(5)
C(1)-C(2)-C(3)-O(4)	-68.8(5)
O(2)-C(2)-C(3)-C(4)	-63.9(5)
C(1)-C(2)-C(3)-C(4)	173.5(4)
O(4)-C(3)-C(4)-C(5)	-24.3(7)
C(2)-C(3)-C(4)-C(5)	94.1(6)
O(4)-C(3)-C(4)-C(9)	155.1(4)
C(2)-C(3)-C(4)-C(9)	-86.4(6)
C(9)-C(4)-C(5)-C(6)	-2.7(8)
C(3)-C(4)-C(5)-C(6)	176.8(5)
C(4)-C(5)-C(6)-C(7)	3.4(8)
C(4)-C(5)-C(6)-C(10)	-175.3(5)
C(5)-C(6)-C(7)-O(3)	178.9(5)
C(10)-C(6)-C(7)-O(3)	-2.4(8)
C(5)-C(6)-C(7)-C(8)	-1.8(8)
C(10)-C(6)-C(7)-C(8)	176.9(5)
O(3)-C(7)-C(8)-C(9)	178.9(4)
C(6)-C(7)-C(8)-C(9)	-0.4(8)
O(3)-C(7)-C(8)-C(14)	2.6(7)
C(6)-C(7)-C(8)-C(14)	-176.8(5)
C(5)-C(4)-C(9)-C(8)	0.1(8)
C(3)-C(4)-C(9)-C(8)	-179.3(5)
C(7)-C(8)-C(9)-C(4)	1.3(8)
C(14)-C(8)-C(9)-C(4)	177.7(5)
C(5)-C(6)-C(10)-C(12)	118.6(6)
C(7)-C(6)-C(10)-C(12)	-60.0(7)
C(5)-C(6)-C(10)-C(13)	-118.1(6)
C(7)-C(6)-C(10)-C(13)	63.2(7)
C(5)-C(6)-C(10)-C(11)	2.0(9)
C(7)-C(6)-C(10)-C(11)	-176.7(7)
C(9)-C(8)-C(14)-C(15)	-116.5(6)
C(7)-C(8)-C(14)-C(15)	59.7(6)
C(9)-C(8)-C(14)-C(16)	121.4(6)
C(7)-C(8)-C(14)-C(16)	-62.4(7)
C(9)-C(8)-C(14)-C(17)	4.3(8)
C(7)-C(8)-C(14)-C(17)	-179.6(6)

## XXIII

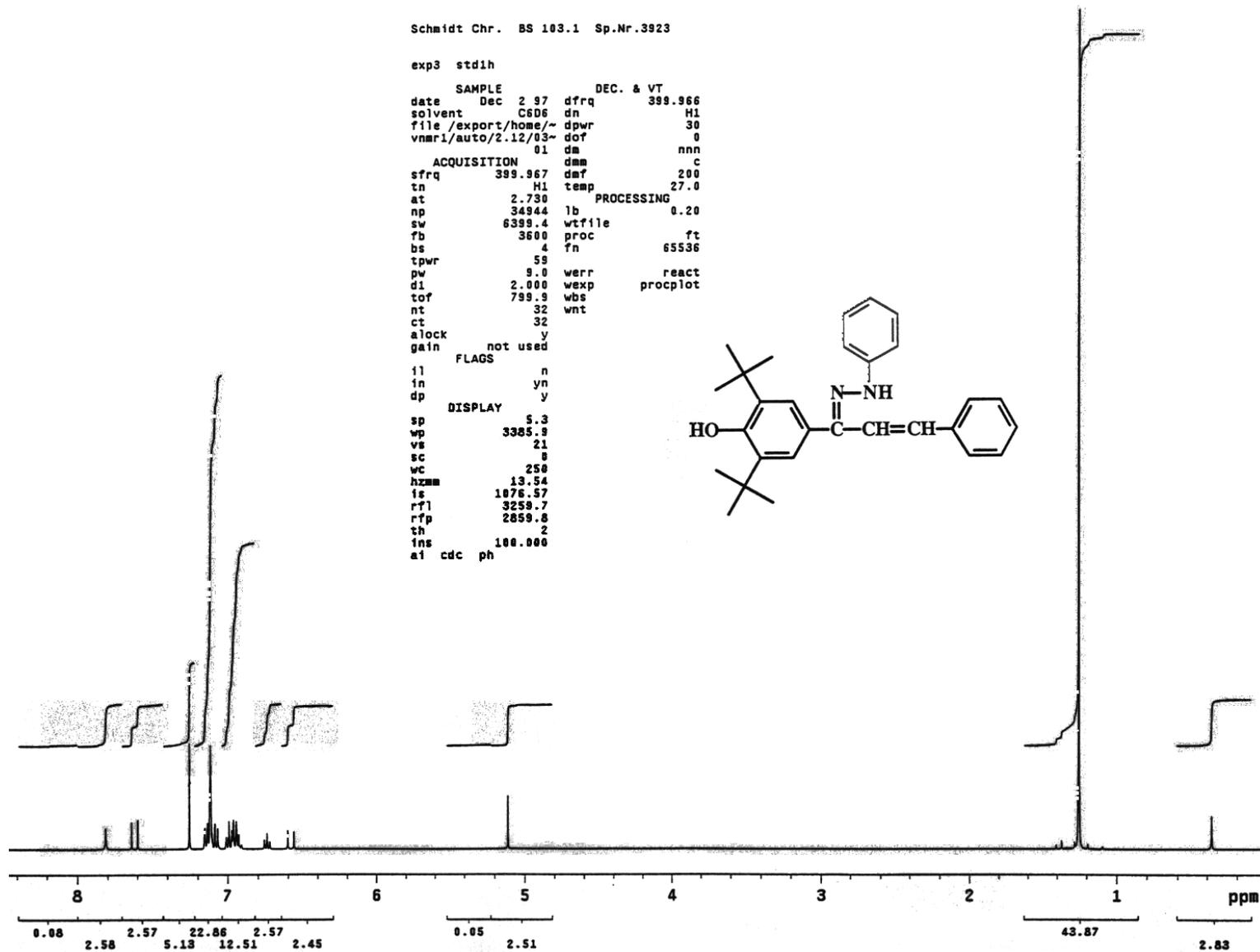
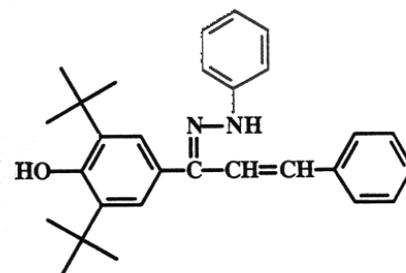
O(1)-C(1)-C(18)-C(23)	-20.3(7)
C(2)-C(1)-C(18)-C(23)	155.9(5)
O(1)-C(1)-C(18)-C(19)	156.9(5)
C(2)-C(1)-C(18)-C(19)	-27.0(7)
C(23)-C(18)-C(19)-C(20)	-0.2(8)
C(1)-C(18)-C(19)-C(20)	-177.4(5)
C(18)-C(19)-C(20)-C(21)	-0.3(9)
C(19)-C(20)-C(21)-C(22)	-0.1(10)
C(20)-C(21)-C(22)-C(23)	1.1(10)
C(21)-C(22)-C(23)-C(18)	-1.6(9)
C(19)-C(18)-C(23)-C(22)	1.2(8)
C(1)-C(18)-C(23)-C(22)	178.4(6)
O(5)-C(24)-C(25)-C(30)	-6.3(8)
O(4)-C(24)-C(25)-C(30)	173.1(5)
O(5)-C(24)-C(25)-C(26)	172.9(6)
O(4)-C(24)-C(25)-C(26)	-7.8(7)
C(30)-C(25)-C(26)-C(27)	0.1(8)
C(24)-C(25)-C(26)-C(27)	-179.0(5)
C(25)-C(26)-C(27)-C(28)	-0.6(9)
C(25)-C(26)-C(27)-C1	179.4(5)
C(26)-C(27)-C(28)-C(29)	0.1(10)
C1-C(27)-C(28)-C(29)	-179.9(6)
C(27)-C(28)-C(29)-C(30)	0.9(11)
C(26)-C(25)-C(30)-C(29)	0.9(9)
C(24)-C(25)-C(30)-C(29)	-179.9(6)
C(28)-C(29)-C(30)-C(25)	-1.4(10)
O(5)-C(24)-O(4)-C(3)	-3.3(7)
C(25)-C(24)-O(4)-C(3)	177.3(4)
C(4)-C(3)-O(4)-C(24)	-140.2(4)
C(2)-C(3)-O(4)-C(24)	98.5(5)

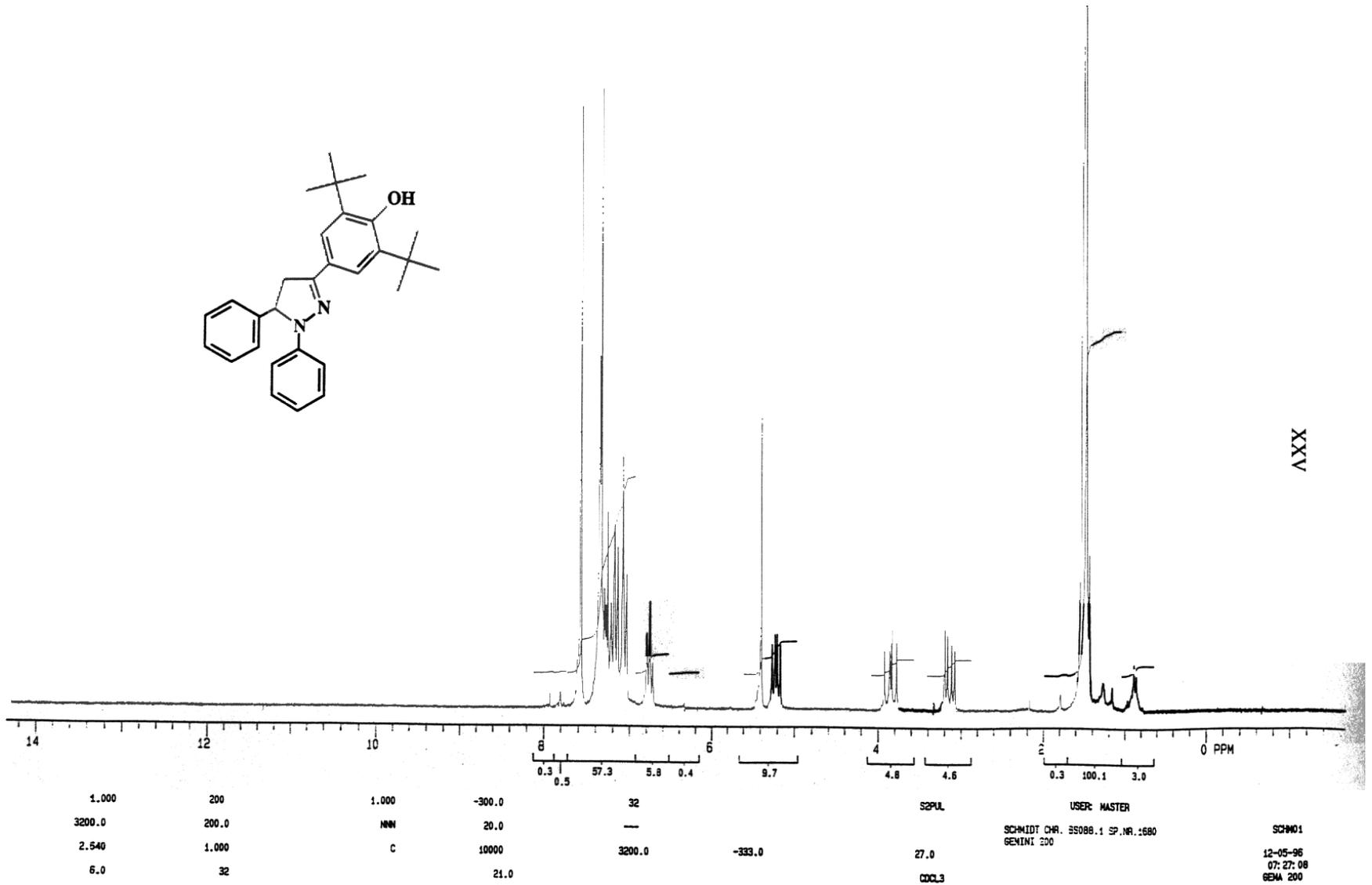
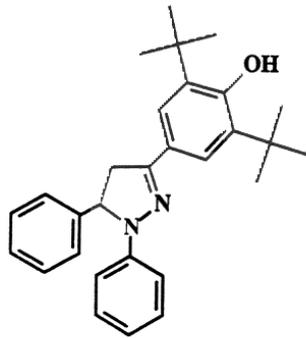
---

Schmidt Chr. BS 103.1 Sp.Nr.3923

exp3 stdih

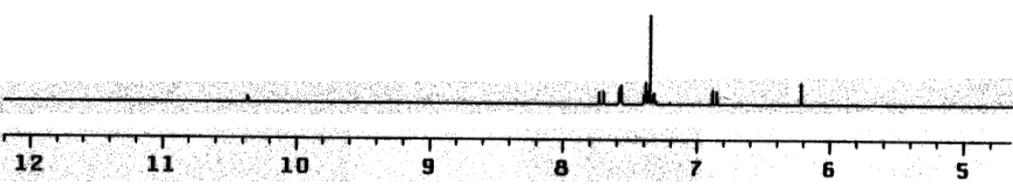
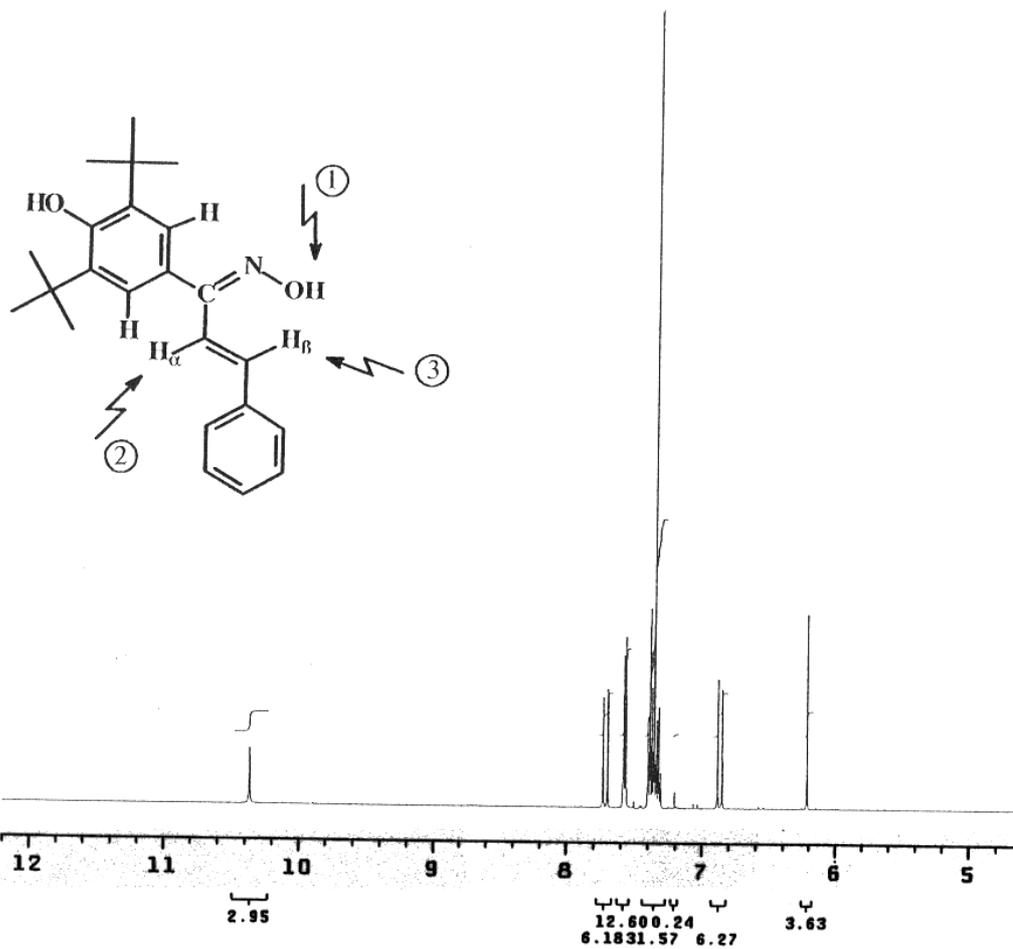
```
SAMPLE DEC. & VT
date Dec 2 97 dfrq 399.966
solvent C6D6 dn H1
file /export/home/~ dpwr 30
vnmr1/auto/2.12/03~ dof 0
01 dm nnn
ACQUISITION dmm c
sfrq 399.967 dmf 200
tn H1 temp 27.0
at 2.730 PROCESSING
np 34944 lb 0.20
sw 6399.4 wtfile
fb 3600 proc ft
bs 4 fn 65536
tpwr 59
pw 9.0 werr react
d1 2.000 wexp procplot
tof 799.9 wbs
nt 32 wnt
ct 32
alock y
gain not used
FLAGS
il n
in yn
dp y
DISPLAY
sp 5.3
wp 3385.9
vs 21
sc 8
wc 250
hzmm 13.54
fs 1076.57
rfl 3259.7
rfp 2859.8
th 2
fns 100.000
a1 cdc ph
```



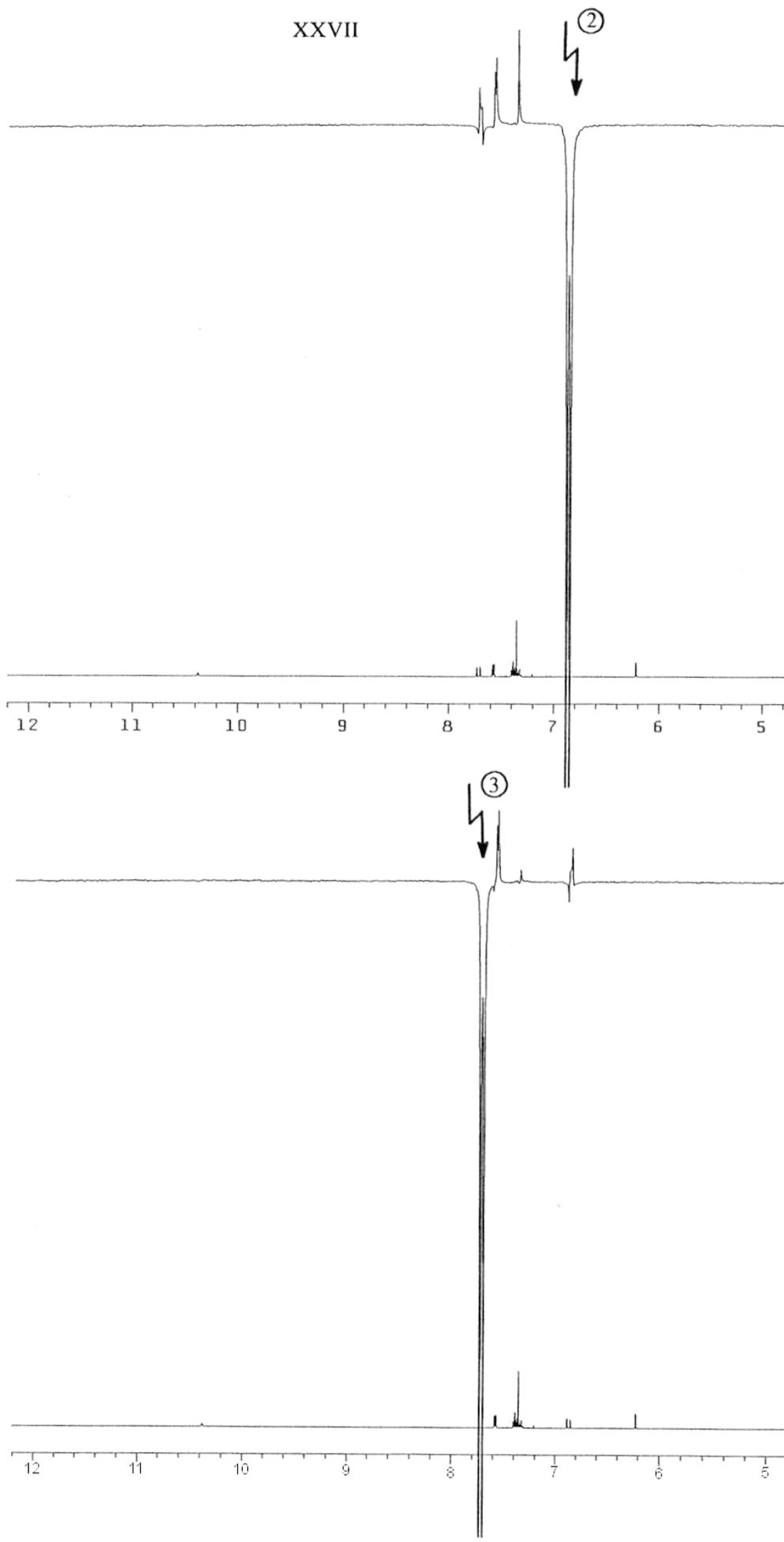


XXX

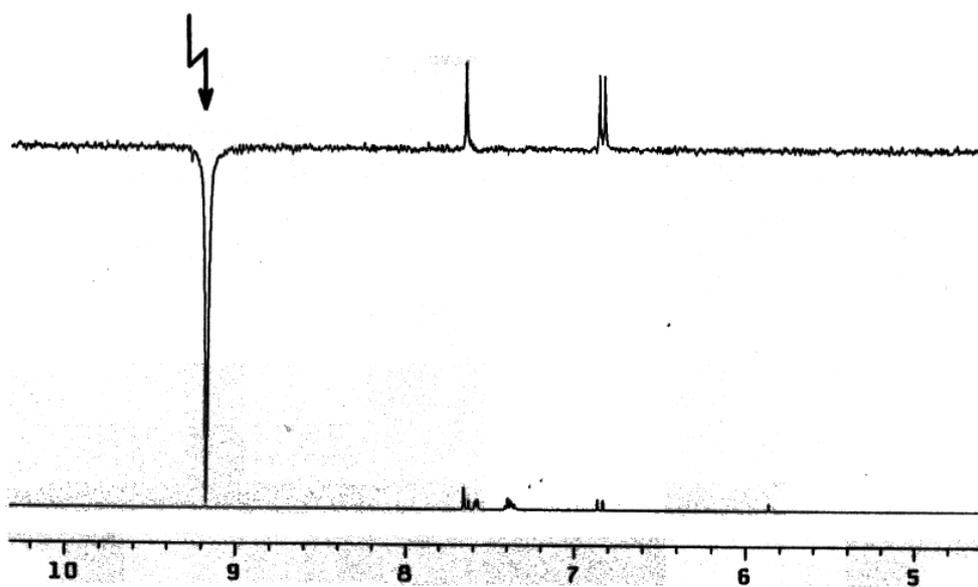
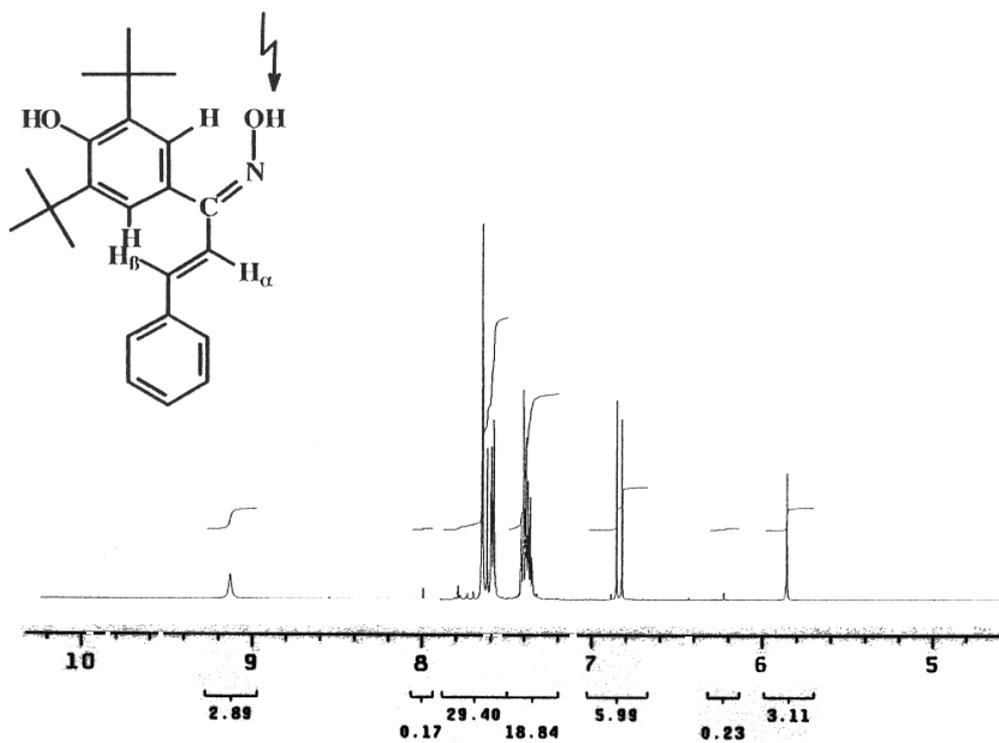
XXVI



XXVII



XXVIII



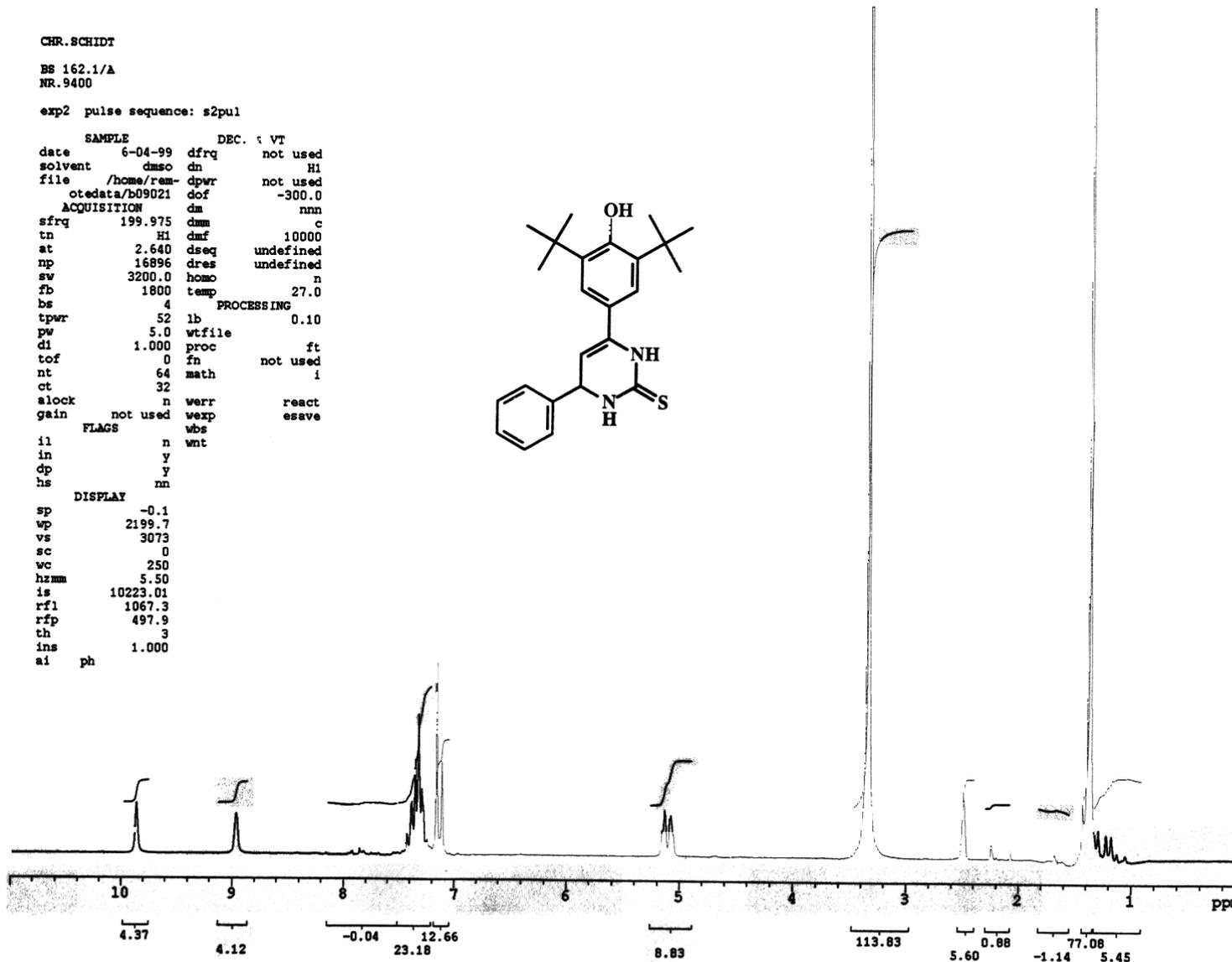
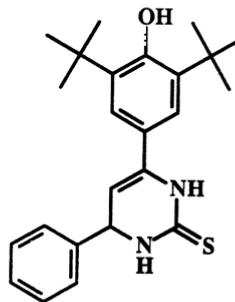


CHR.SCHIDT

BS 162.1/A  
NR.9400

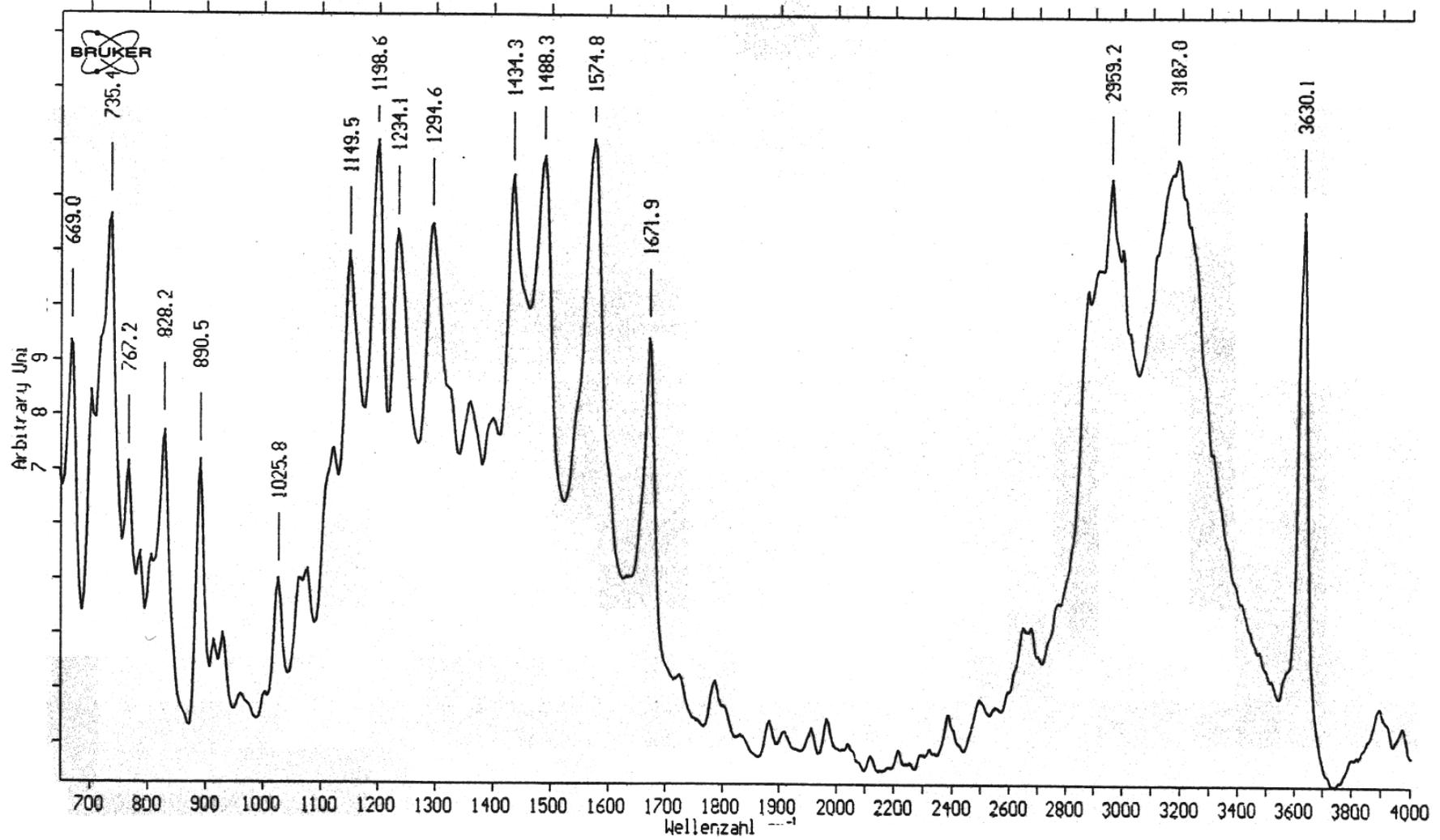
exp2 pulse sequence: s2pul

```
SAMPLE          DEC. 5 VT
date            6-04-99 dfrq not used
solvent         dmsc dn      H1
file            /home/rem- dpwr not used
               otedata/b09021 dof -300.0
ACQUISITION    dm      nnn
sfrq           199.975 dmm      c
tn             H1      dmf      10000
at             2.640 dseq undefined
np            16896 dres undefined
sw            3200.0 homo      n
fb            1800 temp      27.0
bs             4      PROCESSING
tpwr          52 lb      0.10
pw            5.0 wtfile
di            1.000 proc      ft
tof           0 fn      not used
nt            64 math      i
ct            32
alock         n werr      react
gain          not used wexp  esave
               FLAGS wbs
il            n wnt
in            y
dp            y
hs            mn
DISPLAY
sp            -0.1
wp            2199.7
vs            3073
sc            0
wc            250
hzmm         5.50
is            10223.01
rf1           1067.3
rfp           497.9
th            3
ins           1.000
al            ph
```



XXX

XXXI



Probe BS 162.1; 45 Hz Step-Scan He, gain 2; 2 fringes, 10 Koac., Aufl.

RU

MCBS162.

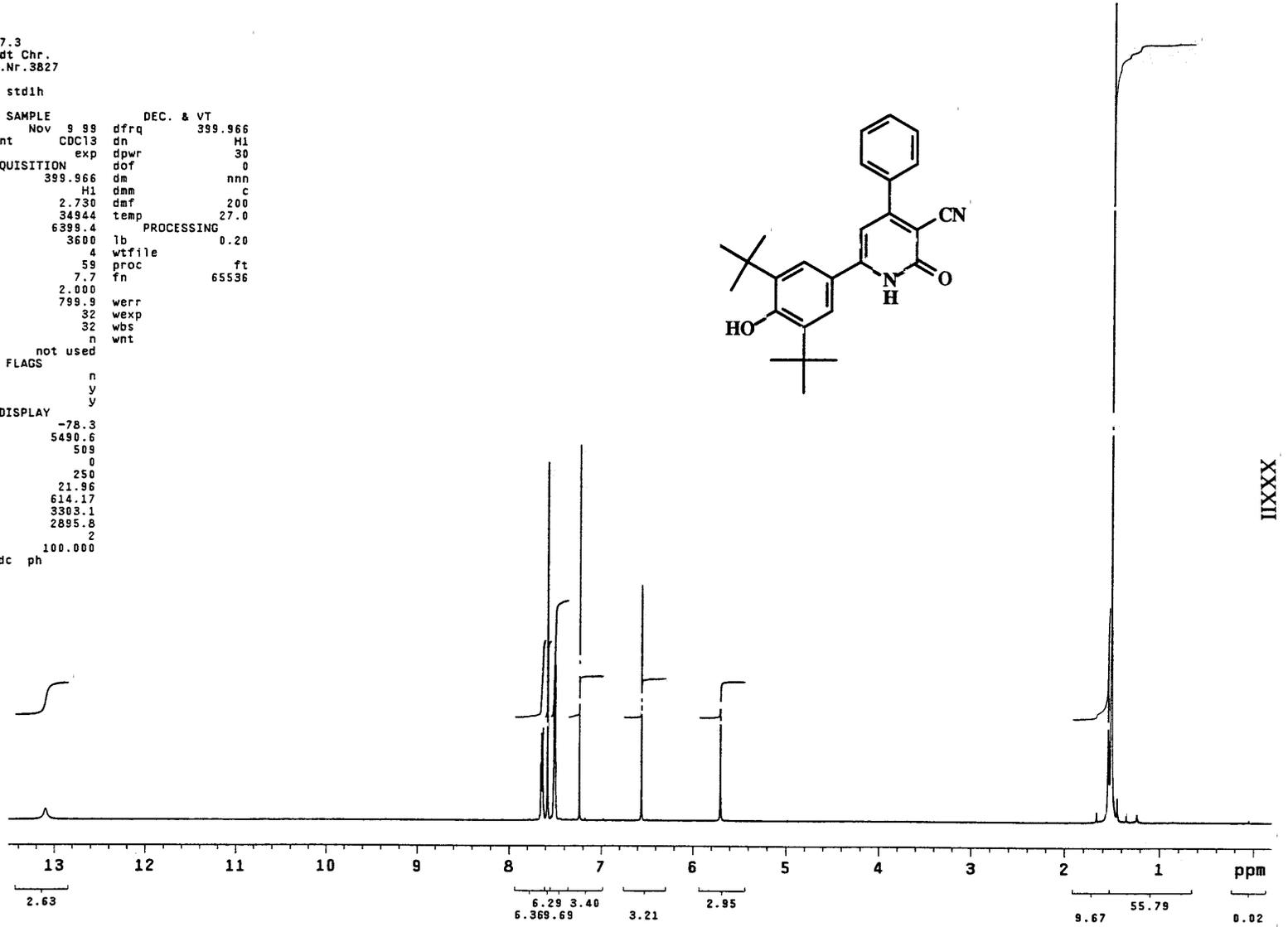
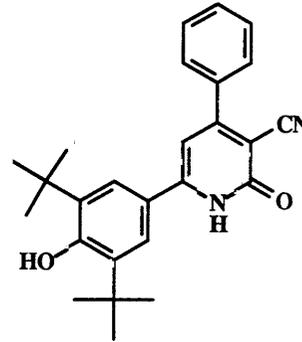
30. 5/2000

2:39

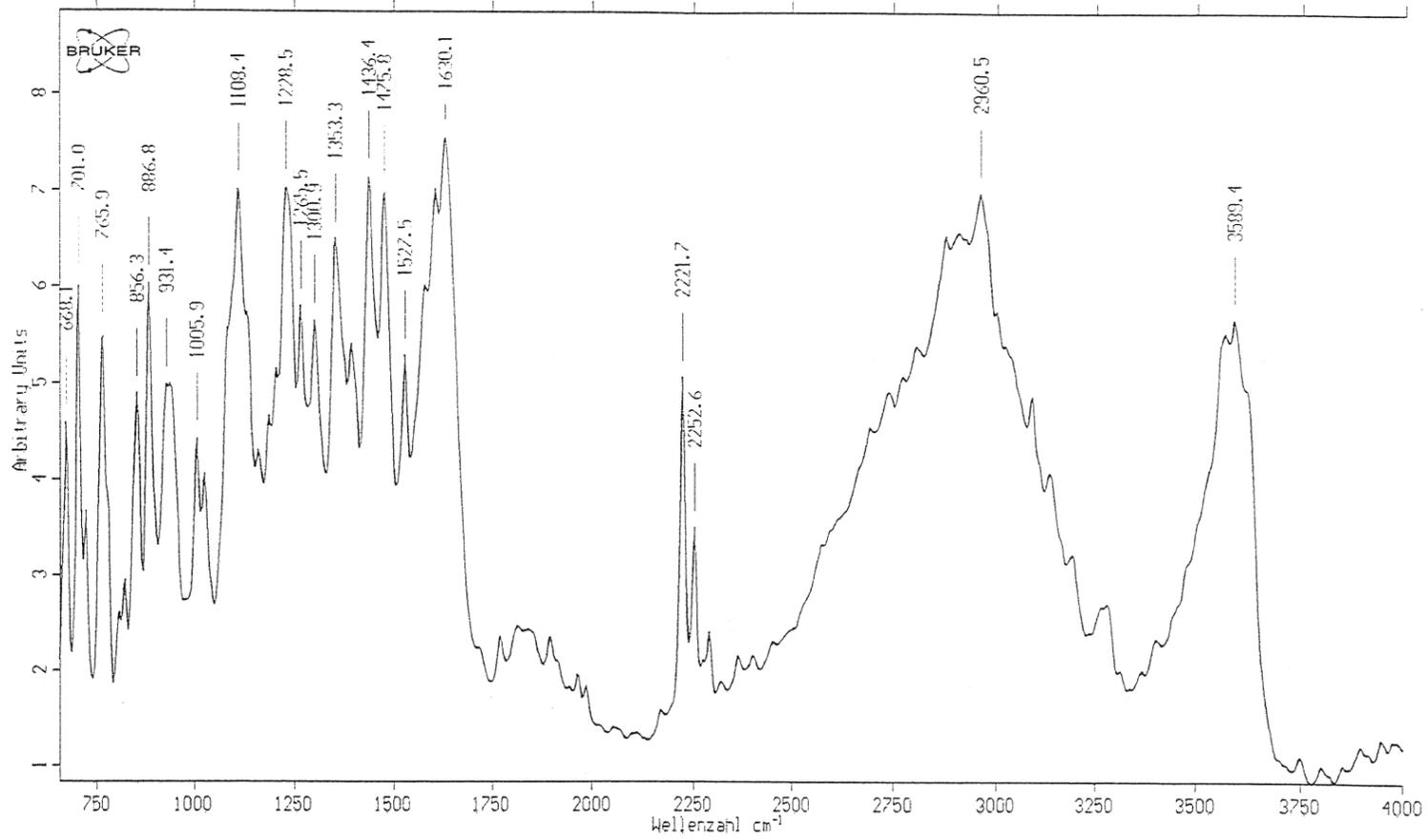
BS 167.3  
Schmidt Chr.  
Spktr.Nr.3827

exp2 std1h

SAMPLE		DEC. & VT	
date	Nov 9 99	dfrq	399.966
solvent	CDC13	dn	H1
file	exp	dpwr	30
ACQUISITION		dof	0
sfrq	399.966	dm	nnn
tn	H1	dmm	c
at	2.730	dmf	200
np	34944	temp	27.0
sw	6399.4	PROCESSING	
fb	3600	lb	0.20
bs	4	wtfile	
tpwr	59	proc	ft
pw	7.7	fn	65536
d1	2.000		
tof	799.9	werr	
nt	32	wexp	
ct	32	wbs	
alock	n	wnt	
gain	not used		
FLAGS			
il	n		
in	y		
dp	y		
DISPLAY			
sp	-78.3		
wp	5490.6		
vs	509		
sc	0		
wc	250		
hzmm	21.96		
is	614.17		
rfl	3303.1		
rfp	2895.8		
th	2		
ins	100.000		
nm	cdc ph		



XXXXIII



Probe ES 167.3 45 Hz Step-Scan He, gain 2, 2 Iringes, 19 Koad, Av1. 10

RU

MCBS167.2

30/ 5/2000 13:32:25

**National Cancer Institute Developmental Therapeutics Program  
In-Vitro Testing Results**

<b>NSC: 709104 -X / 1</b>	<b>Experiment ID: 9905MD47-22</b>	<b>Test Type: 08</b>	<b>Units: Molar</b>
<b>Report Date: June 10, 1999</b>	<b>Test Date: May 24, 1999</b>	<b>QNS:</b>	<b>MC:</b>
<b>COMI: BS 071.1</b>	<b>Stain Reagent: SRB Dual-P</b>	<b>SSPL: OGYL</b>	

Panel/Cell Line	Time Zero	Ctrl	Log10 Concentration							GI50	TGI	LC50			
			-8.0	-7.0	-6.0	-5.0	-4.0	-3.0	-2.0				-1.0		
<b>Leukemia</b>															
CCRF-CEM	0.177	0.549	0.518	0.514	0.485	0.139	0.097	91	90	83	-21	-45	2.06E-06	6.22E-06	>1.00E-04
HL-60 (TB)	0.941	3.029	3.095	3.025	3.035	0.817	0.531	103	100	100	-13	-44	2.77E-06	7.65E-06	>1.00E-04
K-562	0.278	1.989	1.909	1.933	1.830	0.295	0.159	95	97	91	1	-43	2.84E-06	1.05E-05	>1.00E-04
MOLT-4	0.144	1.054	1.080	0.993	0.903	0.179	0.125	103	93	83	4	-13	2.63E-06	1.67E-05	>1.00E-04
RPMI-8226	0.405	1.199	1.143	1.141	0.862	0.216	0.280	93	93	58	-47	-31	1.18E-06	3.56E-06	>1.00E-04
SR	0.224	1.382	1.323	1.229	0.884	0.148	0.111	95	87	57	-34	-50	1.19E-06	4.22E-06	9.39E-05
<b>Non-Small Cell Lung Cancer</b>															
A549/ATCC	0.232	1.473	1.425	1.472	1.462	0.277	0.107	96	100	99	4	-54	3.27E-06	1.15E-05	8.56E-05
ECVX	0.592	1.347	1.309	1.306	1.287	1.115	0.097	95	94	92	69	-84	1.34E-05	2.84E-05	6.03E-05
HOP-62	0.361	1.029	1.017	1.047	1.056	0.385	0.097	98	103	104	4	-73	3.45E-06	1.11E-05	4.99E-05
HOP-92	0.320	1.047	1.026	1.003	0.962	0.257	0.031	97	94	88	-20	-90	2.26E-06	6.57E-06	2.69E-05
NCI-H226	1.069	1.591	1.547	1.554	1.538	1.554	0.462	92	93	90	93	-57	1.93E-05	4.17E-05	9.00E-05
NCI-H23	0.193	0.542	0.530	0.515	0.518	0.020	-0.008	97	92	93	-90	-100	1.72E-06	3.23E-06	6.07E-06
NCI-H322M	0.809	2.031	1.999	1.945	2.005	1.994	0.055	97	93	98	97	-93	1.77E-05	3.23E-05	5.92E-05
NCI-H460	0.178	0.981	1.037	1.029	1.040	0.034	-0.007	107	106	107	-81	-100	2.01E-06	3.71E-06	6.83E-06
NCI-H522	0.306	0.946	0.890	0.888	0.801	-0.015	0.003	91	91	77	-100	-99	1.43E-06	2.73E-06	5.22E-06
<b>Colon Cancer</b>															
COLO 205	0.507	1.500	1.436	1.473	1.387	0.373	0.002	94	97	89	-26	-100	2.17E-06	5.89E-06	2.10E-05
HCT-116	0.299	1.626	1.646	1.700	1.639	0.366	0.030	101	106	101	5	-90	3.40E-06	1.13E-05	3.79E-05
HCT-15	0.254	1.440	1.438	1.334	1.387	0.094	0.031	100	91	96	-63	-88	1.94E-06	4.00E-06	8.26E-06
HT29	0.165	1.134	1.115	1.107	1.117	0.146	0.060	98	97	98	-12	-64	2.74E-06	7.81E-06	5.46E-05
KM12	0.355	1.357	1.338	1.400	1.323	0.207	0.093	98	104	97	-42	-74	2.17E-06	5.00E-06	1.81E-05
SW-620	0.118	0.691	0.685	0.713	0.673	0.093	0.053	99	104	97	-21	-55	2.50E-06	6.62E-06	7.08E-05
<b>CNS Cancer</b>															
SF-268	0.312	0.981	0.945	0.946	0.934	0.353	0.006	95	95	93	6	-98	3.12E-06	1.14E-05	3.45E-05
SF-295	0.434	1.291	1.267	1.305	1.233	0.968	0.061	97	102	93	62	-86	1.21E-05	2.63E-05	5.71E-05
SF-539	0.461	1.172	1.095	1.137	1.068	0.194	0.009	89	95	85	-58	-98	1.77E-06	3.94E-06	8.81E-06
SNB-19	0.381	1.321	1.309	1.248	1.299	0.726	0.018	99	92	98	37	-95	6.05E-06	1.90E-05	4.54E-05
SNB-75	0.550	0.802	0.786	0.800	0.761	0.716	0.002	94	99	84	66	-100	1.25E-05	2.05E-05	5.10E-05
U251	0.170	0.748	0.764	0.767	0.743	-0.041	-0.016	103	103	99	-100	-100	1.76E-06	3.15E-06	5.61E-06
<b>Melanoma</b>															
LOX IMVI	0.104	1.129	1.111	1.082	1.062	-0.024	-0.004	98	95	93	-100	-100	1.68E-06	3.04E-06	5.52E-06
MALME-3M	0.602	0.948	1.248	1.285	1.260	0.836	0.029	187	197	190	68	-95	1.28E-05	2.60E-05	5.27E-05
M14	0.332	1.227	1.167	1.169	1.141	0.009	0.011	93	93	90	-97	-97	1.64E-06	3.03E-06	5.59E-06
SK-MEL-2	0.424	0.775	0.752	0.755	0.722	0.054	-0.014	93	94	85	-87	-100	1.59E-06	3.11E-06	6.07E-06
SK-MEL-28	0.949	2.063	2.070	2.073	2.232	2.195	0.086	101	101	115	112	-91	2.02E-05	3.56E-05	6.28E-05
SK-MEL-5	0.567	1.719	1.672	1.616	1.587	1.178	-0.003	96	91	89	53	-100	1.05E-05	2.22E-05	4.71E-05
UACC-257	0.640	1.199	1.231	1.215	1.163	0.677	-0.020	106	103	93	7	-100	3.17E-06	1.15E-05	4.30E-05
UACC-62	0.390	1.624	1.649	1.653	1.617	0.809		102	102	99	34	-100	5.69E-06	1.79E-05	4.23E-05
<b>Ovarian Cancer</b>															
IGROV1	0.131	0.991	0.987	0.929	0.933		0.006	100	93	93	-100	-95	1.67E-06	3.04E-06	5.51E-06
OVCA8-3	0.513	1.196	1.201	1.173	1.240	0.526	0.099	101	97	106	2	-81	3.46E-06	1.05E-05	4.25E-05
OVCA8-4	0.544	1.260	1.241	1.233	1.185	1.018	0.087	97	96	90	66	-84	1.28E-05	2.76E-05	5.93E-05
OVCA8-5	0.485	0.981	0.984	0.987	0.999	0.730	0.041	100	101	103	49	-92	9.74E-06	2.24E-05	5.07E-05
OVCA8-8	0.138	0.872	0.839	0.845	0.802	0.057	-0.008	95	96	90	-59	-100	1.87E-06	4.04E-06	8.74E-06
SK-OV-3	0.374	0.778	0.756	0.801	0.771	0.715	0.056	94	106	98	84	-85	1.60E-05	3.15E-05	6.21E-05
<b>Renal Cancer</b>															
786-0	0.252	0.816	0.805	0.853	0.762	0.045	0.032	98	107	90	-82	-87	1.71E-06	3.34E-06	6.50E-06
A498	0.727	1.522	1.568	1.556	1.514	0.704	0.018	106	104	99	-3	-98	3.02E-06	9.31E-06	3.14E-05
ACHN	0.319	1.121	1.121	1.118	1.037	-0.027	-0.022	100	100	89	-100	-100	1.62E-06	2.97E-06	5.45E-06
CAKI-1	0.603	1.279	1.273	1.319	1.277	0.617	0.019	99	106	100	2	-97	3.23E-06	1.05E-05	3.36E-05
RXF 393	0.604	1.317	1.295	1.284	1.257	0.060	0.125	97	95	92	-90	-79	1.69E-06	3.19E-06	6.01E-06
SN12C	0.488	1.175	1.197	1.209	1.119	0.088	0.022	103	105	92	-82	-95	1.74E-06	3.37E-06	6.54E-06
TK-10	0.477	0.946	0.926	0.927	0.879	0.001	-0.024	96	96	86	-100	-100	1.56E-06	2.90E-06	5.39E-06
UO-31	0.465	1.300	1.308	1.294	1.275	0.040	0.010	101	99	97	-91	-98	1.77E-06	3.27E-06	6.30E-06
<b>Prostate Cancer</b>															
PC-3	0.368	0.869	0.864	0.846	0.814	0.324	-0.020	99	95	89	-12	-100	2.43E-06	7.59E-06	2.70E-05
DU-145	0.283	1.088	1.037	1.043	1.045	0.457	-0.001	94	94	95	22	-100	4.09E-06	1.51E-05	3.88E-05
<b>Breast Cancer</b>															
MCF7	0.208	1.075	1.081	1.023	0.824	0.173	0.058	101	94	71	-17	-72	1.74E-06	6.43E-06	3.96E-05
NCI/ADR-RES	0.368	1.025	0.995	0.983	0.979	0.670	0.220	95	94	93	46	-40	8.19E-06	3.41E-05	>1.00E-04
MDA-MB-231/ATCC	0.359	0.716	0.706	0.699	0.675	0.105	-0.005	97	95	89	-71	-100	1.75E-06	3.60E-06	7.41E-06
HS 578T	0.330	1.008	0.961	0.995	0.955	0.367	0.254	93	98	92	5	-23	3.06E-06	1.55E-05	>1.00E-04
MDA-MB-435	0.390	1.224	1.233	1.192	1.273	0.310	0.025	101	96	106	-21	-94	2.76E-06	6.88E-06	2.53E-05
MDA-N	0.352	1.284	1.398	1.389	1.309	0.305	0.031	112	111	103	-13	-91	2.84E-06	7.67E-06	2.95E-05
BT-549	0.574	1.328	1.289	1.340	1.305	0.849	-0.006	95	102	97	36	-100	5.96E-06	1.85E-05	4.30E-05
T-47D	0.384	0.863	0.829	0.817	0.764	0.185	0.114	93	90	79	-52	-70	1.67E-06	4.02E-06	9.66E-06

National Cancer Institute Developmental Therapeutics Program  
Dose Response Curves

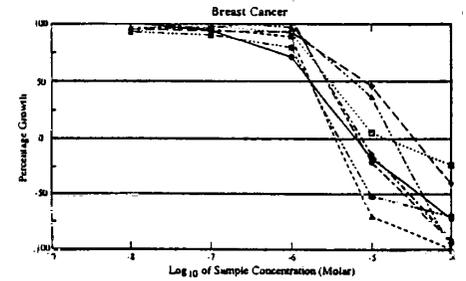
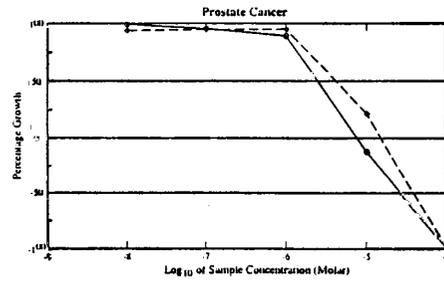
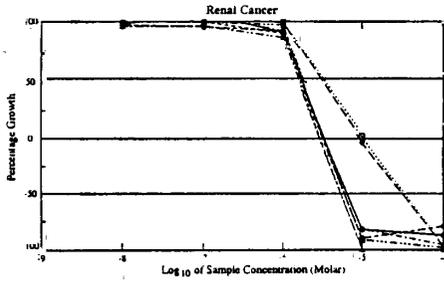
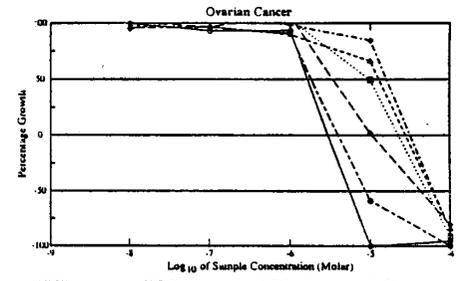
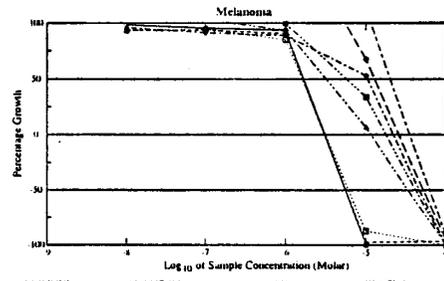
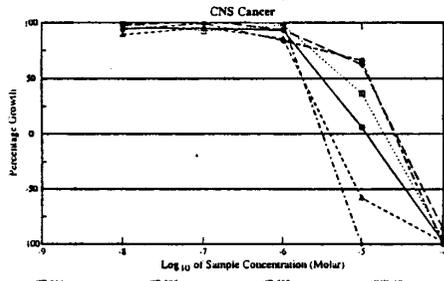
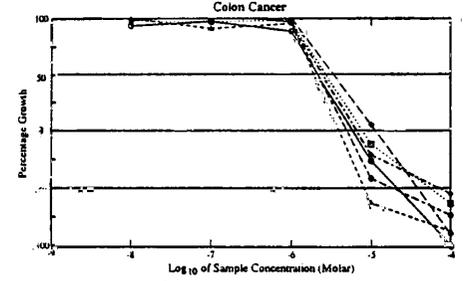
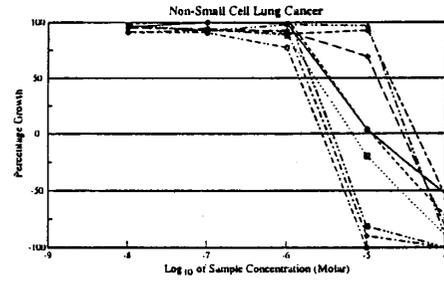
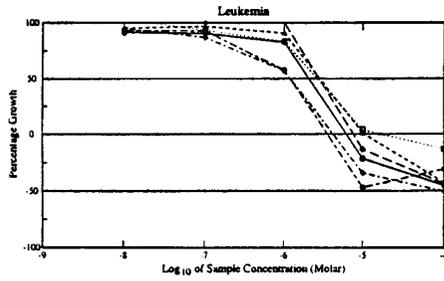
NSC: 709104 -X/

SSPL: 0GYL

Exp. ID: 9905MD47-22

Report Date: June 10, 1999

Test Date: May 24, 1999



XXXX

National Cancer Institute Developmental Therapeutics Program  
Mean Graphs

NSC: 709104 -X/

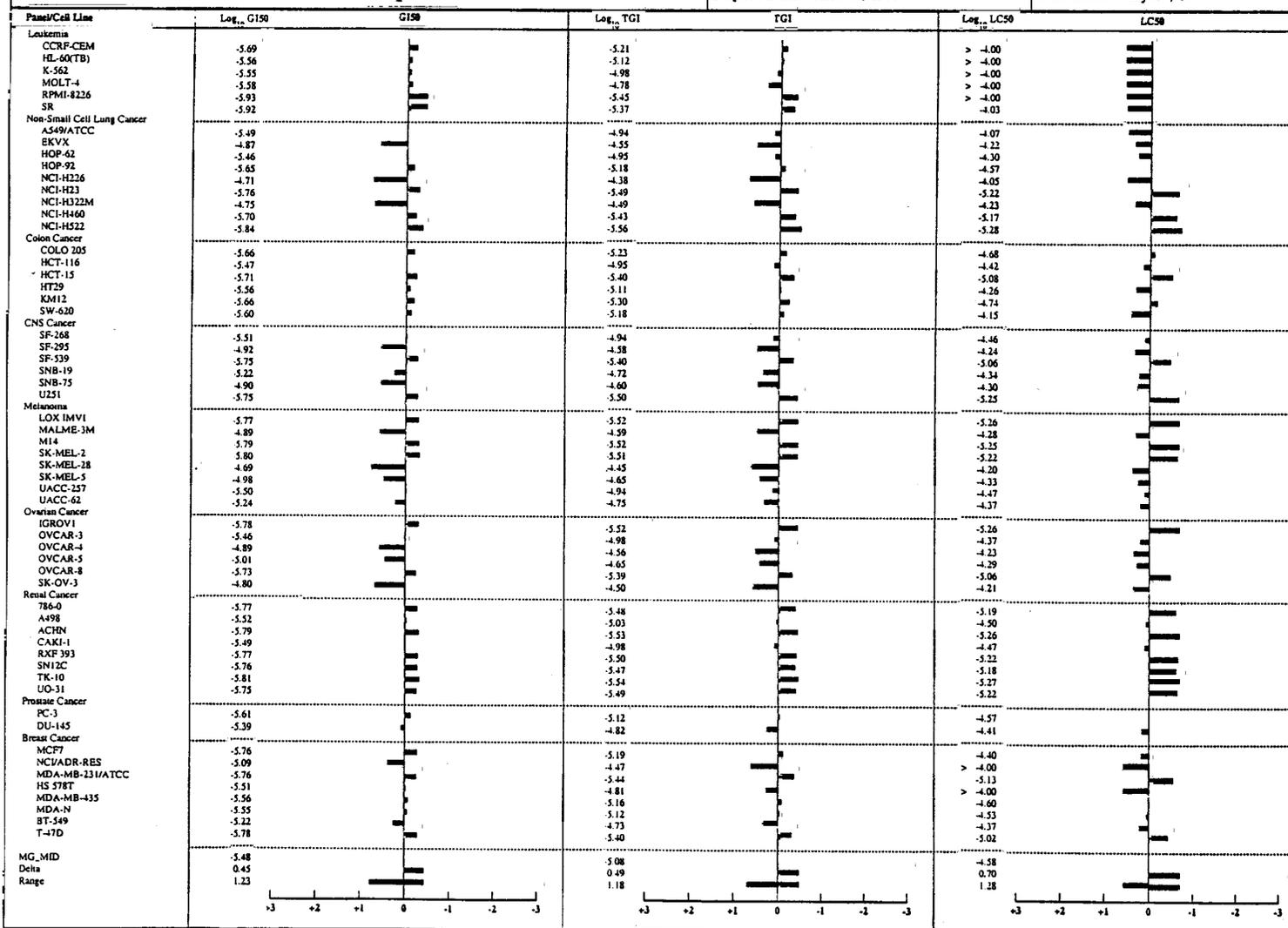
Units: Molar

SSPL: 0GYL

Exp. ID:9905MD47-22

Report Date: June 10, 1999

Test Date: May 24, 1999



XXXXVI

An dieser Stelle möchte ich mich bei all denen bedanken, die mich bei der Anfertigung dieser Arbeit unterstützt haben.

Besonderer Dank gilt meinem Betreuer Herrn Prof. A. Büge für die Überlassung des Themas, das stets offenes Ohr bei allen Fragen und Problemen und die zahlreichen Anregungen zu deren Lösung. Ebenso herzlich möchte ich Frau K. Relius für ihre nicht nachlassende Diskussions- und Hilfsbereitschaft sowie die zahlreichen praktischen Tipps und Ratschläge danken.

Für die elementaranalytischen Untersuchungen danke ich Frau G. Beyer und Frau B. Brandt, die auch die Testungen an der 5-Lipoxygenase durchführte.

Bei Herrn Dr. D. Ströhl und seinen Mitarbeiterinnen und bei Herrn Dr. C. Wagner vom Fachbereich Chemie der Martin-Luther-Universität möchte ich mich für die Anfertigung der NMR-Spektren und der Röntgenstrukturanalysen recht herzlich bedanken.

Frau C. Horn und Frau Lerbs vom Institut für Pflanzenbiochemie danke ich für die Erstellung der Massenspektren.

Frau H. Rudolf bin ich für die IR-spektroskopischen und Frau C. Ranke für die UV-spektroskopischen Messungen sowie die von ihr vorgenommenen Testungen dankbar.

## **Lebenslauf**

### **Persönliche Daten:**

Vor- und Familienname : Christine Schmidt  
Geburtstag : 06. März 1970  
Geburtsort : Leipzig  
Familienstand : ledig

### **Schulbildung:**

September 1976 bis : Allgemeinbildende Polytechnische Oberschule  
August 1986 : „August Bebel“ Leipzig  
September 1986 bis : Erweiterte Oberschule „Karl Marx“ Leipzig  
August 1988 : Abschluß: Abitur

### **Berufsausbildung/Studium:**

September 1988 bis : Vorpraktisches Jahr in der “Stern-Apotheke”  
August 1989 : Leipzig  
September 1989 bis : Pharmaziestudium an der Martin-Luther-  
August 1993 : Universität Halle  
Oktober 1993 bis : Anfertigung einer Diplomarbeit am Institut für  
März 1994 : Pharmazeutische Chemie des Fachbereiches Phar-  
mazie der Martin-Luther-Universität Halle  
April bis September 1994 : Praktikum in der “Aesculap-Apotheke” Leipzig  
01. November 1994 : Approbation als Apothekerin  
Oktober 1994 bis : Stipendiatin am Institut für Pharmazeutische Chemie  
November 1996 : des Fachbereiches Pharmazie der Martin-Luther-  
Universität Halle  
seit Dezember 1996 : Wissenschaftliche Mitarbeiterin am Institut für Phar-  
mazeutische Chemie des Fachbereiches Pharmazie  
der Martin-Luther-Universität Halle

Leipzig, September 2000

## Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre, daß ich die vorliegende Arbeit selbständig und nur unter Verwendung der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe.

Die Dissertation wurde bisher an keiner anderen Universität oder Hochschule vorgelegt.

Halle (Saale), September 2000

Christine Schmidt